

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía



**TESIS DOCTORAL**

**Cáncer colorrectal avanzado. Estudio de factores pronósticos  
y claves del abordaje terapéutico**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Lucía Carrión Álvarez**

**Directores**

**Laureano Lorente Ruigómez**  
**Fernando Pereira Pérez**  
**Gil Rodríguez Caravaca**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

**Departamento de Cirugía**



**CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO. ESTUDIO DE  
FACTORES PRONÓSTICOS Y CLAVES DEL ABORDAJE  
TERAPÉUTICO**

**TESIS DOCTORAL**

Lucía Carrión Álvarez

**MADRID, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

**Departamento de Cirugía**



**CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO. ESTUDIO DE  
FACTORES PRONÓSTICOS Y CLAVES DEL ABORDAJE  
TERAPÉUTICO**

**TESIS DOCTORAL**

Lucía Carrión Álvarez

Bajo la dirección de los doctores:

Laureano Lorente Ruigómez  
Fernando Pereira Pérez  
Gil Rodríguez Caravaca

**MADRID, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO:**

CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO. ESTUDIO DE FACTORES  
PRONÓSTICOS Y CLAVES DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO

**AUTOR:**

LUCÍA CARRIÓN ÁLVAREZ

**DIRECTORES:**

LAUREANO LORENTE RUIGÓMEZ

FERNANDO PEREIRA PÉREZ

GIL RODRÍGUEZ CARAVACA

**MADRID, 2017**









*A mis padres, por su apoyo incondicional.*

*A Mike, por su eterna comprensión.*



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr. Fernando Pereira Pérez, Dr. Laureano Lorente Ruigómez y Dr. Gil Rodríguez Caravaca, por su esfuerzo y empeño en sacar este proyecto adelante.

Al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por haberme enseñado tanto durante mis cinco años de residencia y durante los ya casi tres años que llevo con vosotros de Adjunta. Un pedacito de cada uno de vosotros irá siempre conmigo.

A Fernando Pereira Pérez, por haberme enseñado lo que es la pasión por la cirugía con solo verle operar, por haber apostado por mí desde el principio, y por la gran oportunidad que me brinda cada día de aprender a su lado. Gracias por el esfuerzo encomiable que haces día a día por tus pacientes, por esas cirugías imposibles que tanto benefician a los enfermos, por ser el gran artífice del tratamiento excepcional que recibieron los pacientes de este trabajo.

A mis Residentes, mis amigos, mis compañeros de batallas. A los que me sufristeis de residente mayor (Pedro López, Miguel Hernández, Beatriz Martínez, Juan Martín Rodríguez) y me ayudasteis a formar un equipo del que siempre me sentiré orgullosa. A los que vinisteis después y habéis asumido que parte de mí se siga sintiendo residente en el hospital que ha sido y es mi casa (Cristina Rihuete, Mar Iturbe, Carolina Naranjo). A los residentes de Urología, por ser uno más. Es un lujo teneros a bordo.

A las grandes enfermeras de nuestro hospital, que son nuestro gran apoyo en quirófano (Beatriz, Ana, Elena, Eva, Isabel...) y en la planta (Carmen, Regina, Pepa, Begoña, Paula...), los pacientes no podrían estar mejor cuidados.

A los Oncólogos, Ignacio Juez y David Gutiérrez, y a nuestra Radioterapeuta María Victoria de Torres, por el cuidado profesional y personal de los pacientes. Sois excepcionales.

A todos los miembros del Comité de Tumores (Radiólogos, Digestivos, Patólogos...), por el manejo impecable de los pacientes. Sois un verdadero ejemplo de excelencia.

A los Radiólogos intervencionistas, Pepe Hernández y Jesús Capilla, indispensables en nuestro día a día. Gracias por hacerlo todo más fácil.

A Ana Ruíz, por haber hecho tanto por los pacientes del Hospital de Fuenlabrada, y por su cariño y apoyo desde el primer minuto. Aunque ya no camines con nosotros por los pasillos, sigues formando parte de este gran equipo.

A los pacientes. Estáis en el centro de todo lo que hago.

A Natalia Moreno e Irene Cifuentes. No tengo palabras suficientes para agradeceros vuestro trabajo titánico en este proyecto. Vuestras ganas, ilusión, paciencia, dedicación y constancia son admirables. Ha sido un verdadero placer formar este maravilloso equipo juntas. Os deseo lo mejor en esta nueva etapa que estáis a punto de comenzar, se que vais a ser unas grandísimas profesionales.

A Laureano Lorente, por mostrarme el camino y recorrerlo conmigo. Por seguir tendiéndome la mano en cada tropiezo, después de más de doce años.

A Esther, por haberte hecho indispensable, por ser luz y alegría, por enseñarme que hay otra forma de ver el mundo. Gracias por tu apoyo e ilusión con este proyecto, y con todo.

A mis chicas: Erika, Cristina, Carolina, María Rosa, Faiza, Judith, Pino, Marta. Gracias por estar ahí desde hace tantos años, y por compartir los grandes momentos.

A Mike, por ser mi apoyo incondicional, por la eterna paciencia y comprensión, por haber apostado por “nosotros” cuando nadie creía que fuera posible, y por seguir haciéndolo casi quince años después. Se que no hubiera llegado hasta aquí sin ti. Gracias por tanto, por todo.

A mis padres, que son la constante de mi vida, por haberme transmitido los valores que defiendo y defenderé siempre, por vivir mis alegrías y mis penas como propias, por desviviros por mí cada día. Gracias por vuestra confianza y cariño infinitos.

A mis abuelos, y en especial a mi abuela Belén. Os sigo echando de menos.





## ABREVIATURAS

---

**5-FU** – 5-fluorouracilo

**ALPPS** – *Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy* (partición hepática in situ con ligadura portal asociada)

**APC** – adenomatous polyposis coli

**BRAF** – *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* (homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf)

**BV** – Bevacizumab

**CA19.9** – Antígeno carbohidrato 19.9

**CCR** – Cáncer colorrectal

**CEA** – Antígeno carcinoembrionario

**CET** – Cetuximab

**CMT** – Comité Multidisciplinar de Tumores

**DE** – Desviación estándar

**ECOI** – Ecografía intraoperatoria

**EH** – Extrahepática

**EORTC** – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer)

**ES** – Estadísticamente significativo

**FOLFIRI** – 5-fluorouracilo, Leucovorin e Irinotecan

**FOLFOX** – 5-fluorouracilo, Leucovorin y Oxaliplatino

**FRH** – Futuro remanente hepático

**HIPEC** – *Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy* (Quimioterapia intraperitoneal hipotérmica intraoperatoria)

**IC** – Intervalo de confianza

**ILE** – Intervalo libre de enfermedad

**KRAS** – *Kristen Rat Sarcoma Viral oncogene Homologue* (homólogo del oncogén viral Kirsten del sarcoma de rata)

**LV** – Leucovorin

**Me** – Mediana

**MH** – Metástasis hepáticas

**MT** – Marcadores tumorales



**NRAS** – *Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral oncogene homologue* (homólogo del oncogén viral RAS del Neuroblastoma)

**PET** – Tomografía con emisión de positrones

**QRT** – Químio-Radioterapia

**QT** – Quimioterapia

**RECIST** – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)

**RF** – Radiofrecuencia

**RG** – Índice / Ratio ganglionar

**RIC** – Rango intercuartílico

**RM** – Resonancia magnética

**Sg** – Segmento

**SG** – Supervivencia Global

**SLE** – Supervivencia Libre de Enfermedad

**TACE** – *Transcatheter arterial chemoembolization* (quimioembolización a través de catéter arterial)

**TAP** – Tóraco-abdomino-pélvica

**TC** – Tomografía computarizada

**TFQ** – Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

**TNM** – *Tumor Node Metastases* (Tumor, Ganglios, Metástasis)

**X** – Media

**XELOX** – Capecitabina y Oxaliplatino





# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---

<b>I. RESUMEN</b>	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	11
1. Cáncer de colon	13
2. Metástasis	17
3. Criterios de Resecabilidad	19
4. Tratamiento	21
4. 1. Quimioterapia	21
4. 2. Otros tratamientos	23
4. 3. Cirugía	24
5. Factores pronósticos	31
6. Supervivencia	32
<b>III. OBJETIVOS</b>	35
<b>IV. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	39
1. Pacientes	41
2. Ámbito geográfico	42
3. Recogida de datos	42

<b>4. Variables estudiadas .....</b>	<b>42</b>
<b>5. Manejo preoperatorio .....</b>	<b>43</b>
<b>6. Resecabilidad .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Tratamiento quirúrgico.....</b>	<b>45</b>
<b>8. Protocolo quirúrgico.....</b>	<b>50</b>
<b>9. Complicaciones.....</b>	<b>52</b>
<b>10. Análisis histológico .....</b>	<b>52</b>
<b>11. Seguimiento .....</b>	<b>53</b>
<b>12. Pronóstico – Escala de Fong .....</b>	<b>54</b>
<b>13. Análisis estadístico .....</b>	<b>54</b>
<b>14. Limitaciones del estudio .....</b>	<b>55</b>
 <b>V. RESULTADOS .....</b>	 <b>57</b>
<b>1. Datos generales y del tumor primario .....</b>	<b>59</b>
<b>1. 1. KRAS .....</b>	<b>61</b>
<b>1.2. Índice ganglionar del tumor primario .....</b>	<b>62</b>
<b>2. Metástasis .....</b>	<b>64</b>
<b>2. 1. Sincronicidad .....</b>	<b>64</b>

2. 2. Número .....	66
2. 3. Tamaño .....	67
2. 4. Localización .....	68
3. Resecabilidad.....	69
3. 1. Escala de irresecabilidad .....	70
3. 2. Pacientes con enfermedad metastásica exclusivamente hepática.....	74
4. Estrategia de tratamiento (Estrategia inversa versus Resección Diferida) .....	76
5. Hepatectomía .....	78
5. 1. Extensión .....	78
5. 2. Resección Anatómica, No Anatómica o Combinada .....	80
5. 3. RF durante la hepatectomía.....	81
5. 4. Embolización portal.....	83
6. Quimioterapia .....	86
6. 1. QT pre-hepatectomía .....	88
6. 2. QT pre-hepatectomía en MH Metacrónicas .....	89
7. Pronóstico .....	91
7. 1. Escala de Fong.....	91

7. 2. Margen de resección .....	91
7. 3. Histología .....	93
7. 4. Marcadores tumorales .....	94
8. Complicaciones.....	98
8. 1. Complicaciones tras la cirugía de las metástasis hepáticas...	98
9. Enfermedad extrahepática .....	100
10. Recidiva .....	104
10. 1. Recidiva hepática o extrahepática .....	104
10. 2. Recidiva hepática .....	107
11. Supervivencia Global .....	109
12. Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico y Supervivencia libre de enfermedad .....	115
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>123</b>
1. Tumor primario .....	125
2. Metástasis .....	127
3. Resecabilidad.....	129
4. Estrategia quirúrgica.....	133
5. Hepatectomía .....	135

<b>6. Quimioterapia .....</b>	<b>139</b>
<b>7. Pronóstico .....</b>	<b>142</b>
<b>8. Complicaciones.....</b>	<b>148</b>
<b>9. Enfermedad extrahepática.....</b>	<b>151</b>
<b>10. Recidiva.....</b>	<b>153</b>
<b>11. Supervivencia .....</b>	<b>155</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>159</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>165</b>





## ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> Criterios clásicos y actuales de resecabilidad de las metástasis hepáticas .	20
<b>Tabla 2.</b> Distribución de la localización del tumor primario según el sexo .....	59
<b>Tabla 3.</b> Distribución del número y tamaño de las MH (metástasis hepáticas) según la localización del tumor primario .....	60
<b>Tabla 4.</b> Características de las MH (metástasis hepáticas) sincrónicas y metacrónicas .....	64
<b>Tabla 5.</b> Variables significativas respecto al número de MH (metástasis hepáticas) .....	66
<b>Tabla 6.</b> Causa principal de irresecabilidad .....	69
<b>Tabla 7.</b> Escala de irresecabilidad obtenida .....	71
<b>Tabla 8.</b> TFQ y SLE en relación con la resecabilidad inicial y los criterios de resecabilidad obtenidos .....	73
<b>Tabla 9.</b> SG según los pacientes fueran inicialmente resecables, irresecables o recibiesen tratamiento QT paliativo .....	75
<b>Tabla 10.</b> Tipo de resección hepática según el empleo o no de RF intraoperatoria .	82
<b>Tabla 11.</b> Empleo de Embolización Portal percutánea o ligadura portal según la estrategia de tratamiento .....	83
<b>Tabla 12.</b> Marcadores tumorales al diagnóstico en relación con la extensión de la hepatectomía y el tipo de resección .....	96

<b>Tabla 13.</b> Porcentaje de complicaciones hepáticas tras la hepatectomía .....	99
<b>Tabla 14.</b> Distribución de la localización de la enfermedad EH .....	100
<b>Tabla 15.</b> Afectación ganglionar, KRAS, sincronidad de las MH y CA 19.9 en presencia o no de enfermedad EH .....	100
<b>Tabla 16.</b> SG en relación con la enfermedad EH .....	101
<b>Tabla 17.</b> TFQ y SLE en relación con la enfermedad EH .....	103
<b>Tabla 18.</b> Supervivencia global en relación con la presencia de recidiva .....	105
<b>Tabla 19.</b> TFQ y SLE en relación con la localización de la recidiva .....	106
<b>Tabla 20.</b> Tipo de recidiva y tratamiento de la misma .....	107
<b>Tabla 21.</b> Variables de seguimiento: SG según la recidiva hepática o hepática + extrahepática, fuera resecada o no .....	108
<b>Tabla 22.</b> Supervivencia global (SG) de los pacientes operados de MH de CCR ..	109
<b>Tabla 23.</b> Comparación de los factores relacionados con el tumor primario y la Supervivencia Global .....	110
<b>Tabla 24.</b> Número y localización de las MH relacionadas con la Supervivencia Global .....	111
<b>Tabla 25.</b> Tipos de hepatectomía, uso de RF y quimioterapia pre-hepatectomía en relación con la Supervivencia Global .....	112
<b>Tabla 26.</b> SG en relación con los marcadores tumorales, complicaciones postoperatorias y la Escala de Fong .....	113

<b>Tabla 27.</b> Tiempo hasta fracaso quirúrgico (TFQ) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes operados de MH de CCR .....	115
<b>Tabla 28.</b> SLE según la afectación ganglionar del tumor primario .....	115
<b>Tabla 29.</b> TFQ y SLE en relación con los factores dependientes de las MH .....	116
<b>Tabla 30.</b> TFQ y SLE en relación con el tipo de resección hepática y la extensión de la hepatectomía .....	118
<b>Tabla 31.</b> TFQ en relación con puntuación en la escala de Fong en dos y tres estratos y TFQ y SLE en relación con las complicaciones postoperatorias tras la hepatectomía .....	120
<b>Tabla 32.</b> TFQ según los niveles de CEA al diagnóstico y pre-hepatectomía y CA19.9 pre-hepatectomía y SLE según los niveles de CEA al diagnóstico .....	130



## ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Localización de la enfermedad metastásica en el CCR (cáncer colorrectal) .....	17
<b>Figura 2.</b> Esquema de tratamiento en los pacientes con CCR (cáncer colorrectal) ..	22
<b>Figura 3.</b> Clasificación resumida TNM .....	25
<b>Figura 4.</b> Esquema de tratamiento de la hepatectomía en dos tiempos .....	26
<b>Figura 5.</b> Tratamiento basado en la carga tumoral y el volumen del FRH (futuro remanente hepático) .....	27
<b>Figura 6.</b> Esquema de tratamiento de la hepatectomía en dos tiempos tipo ALPPS ( <i>Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy</i> o partición hepática in situ con ligadura portal asociada) .....	28
<b>Figura 7.</b> Estrategia de tratamiento en pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas .....	30
<b>Figura 8.</b> Complicaciones quirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo .....	31
<b>Figura 9.</b> Parámetros que conforman la escala pronóstica propuesta por Fong .....	32
<b>Figura 10.</b> Esquema global de la serie .....	41
<b>Figura 11.</b> Esquema de tratamiento de pacientes con MH (metástasis hepáticas) Metacrónicas .....	46
<b>Figura 12.</b> Esquema de tratamiento de los pacientes con MH (metástasis hepáticas) Sincrónicas .....	47

<b>Figura 13.</b> Estrategia de tratamiento en los pacientes operados de MH (metástasis hepáticas) .....	48
<b>Figura 14.</b> Tratamiento quirúrgico de pacientes con MH (metástasis hepáticas) sincrónicas y volumen insuficiente del FRH (futuro remanente hepático) .....	50
<b>Figura 15.</b> Distribución de la afectación ganglionar (N) según la localización anatómica del tumor primario .....	60
<b>Figura 16.</b> Tipo de recidiva según el estado mutacional del KRAS .....	62
<b>Figura 17.</b> Distribución del tipo de resección hepática en pacientes con MH (metástasis hepáticas) metacrónicas y sincrónicas .....	65
<b>Figura 18.</b> Curva de SG en los pacientes con 10 o más puntos según la escala obtenida de irresecabilidad y pacientes tratados con tratamiento quimioterápico paliativo (n=70) .....	72
<b>Figura 19.</b> Curvas de SG en los pacientes inicialmente resecables e irresecables ...	73
<b>Figura 20.</b> Diagrama de flujo de los pacientes con MH de CCR sin enfermedad EH al diagnóstico .....	74
<b>Figura 21.</b> Curva de supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables operados, inicialmente irresecables operados o pacientes tratados con quimioterapia paliativa .....	75
<b>Figura 22.</b> Distribución del tipo de resección hepática en pacientes con resección hepática menor y mayor .....	79
<b>Figura 23.</b> Afectación del margen microscópico de resección según el tipo de resección hepática .....	81
<b>Figura 24.</b> Resultado de la embolización y la ligadura portal en los 14 pacientes ....	84

<b>Figura 25.</b> Complicaciones postoperatorias en relación con el uso de Anticuerpos monoclonales en la QT perioperatoria .....	88
<b>Figura 26.</b> Distribución de porcentaje de R0 y R1 respecto al tipo de resección hepática .....	92
<b>Figura 27.</b> CEA al diagnóstico en relación con el número, tamaño, distribución y resecabilidad inicial de las MH .....	95
<b>Figura 28.</b> CA19.9 al diagnóstico en relación con el número, tamaño, distribución y resecabilidad inicial de las MH .....	95
<b>Figura 29.</b> Curva de supervivencia global de pacientes sin enfermedad EH, con enfermedad al diagnóstico y durante la evolución .....	102
<b>Figura 30.</b> Curva de SG en relación con la presencia o no de recidiva .....	106
<b>Figura 31.</b> Curva de supervivencia global de los pacientes operados .....	109
<b>Figura 32.</b> Curva de supervivencia en relación con el empleo de anticuerpos monoclonales durante la QT perioperatoria .....	112
<b>Figura 33.</b> Curva de TFQ según la localización (unilateral o bilateral) .....	117
<b>Figura 34.</b> Curva de TFQ en relación con el empleo de anticuerpos monoclonales durante la QT perioperatoria .....	119
<b>Figura 35.</b> Clasificación de pacientes de acuerdo a la resecabilidad técnica y oncológica .....	140





## **I. RESUMEN**



## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas es habitualmente complejo y controvertido, especialmente en aquellos con metástasis sincrónicas, debido a la dificultad de establecer cuál es el mejor momento para realizar la resección de las mismas. Además, tan solo el 20% de estas metástasis son resecables inicialmente, por lo que la mayoría de los pacientes recibirán Quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de convertirlas en resecables, lo cual solo se consigue en el 40% de estos pacientes. Estos planteamientos terapéuticos han surgido en los últimos años sin que esté claramente definido qué tipo de pacientes pueden beneficiarse de las diferentes estrategias de tratamiento, ni tampoco cuáles son los factores que inciden en la supervivencia de estos pacientes según se use una u otra estrategia.

Los Objetivos de este estudio son: a) identificar los factores pronósticos (preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios) que influyen en los resultados a corto plazo (morbimortalidad postoperatoria) y a largo plazo (recidiva y supervivencia) en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado; b) establecer unos criterios objetivos de resecabilidad de las metástasis hepáticas que permitan la identificación preoperatoria de los pacientes con peor pronóstico oncológico y en los que la cirugía no aporta beneficio; c) evaluar la viabilidad de la Estrategia de la Estrategia Inversa como abordaje terapéutico en el tratamiento de estos pacientes y d) determinar la utilidad del Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico o tiempo hasta la aparición de una recidiva irresecable, como variable subrogada de la Supervivencia Global en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

### **PACIENTES Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas del Hospital Universitario Fuenlabrada desde 2008 hasta 2015. Cien de estos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y otros setenta pacientes con enfermedad hepática y/o extrahepática extensa que fueron tratados con

quimioterapia paliativa. Todos los pacientes fueron estudiados previamente por el Comité Multidisciplinar de Tumores. Se recopilaron los datos en una base de datos diseñada al efecto en la que se recogieron las variables referentes a los datos generales del paciente, las metástasis hepáticas, la estrategia, el tipo de resección hepática, la quimioterapia empleada y el seguimiento postoperatorio a corto y a largo plazo, así como la recidiva y la supervivencia.

## RESULTADOS

Los pacientes con Metástasis Hepáticas Sincrónicas tuvieron un mayor número de metástasis (más de 3 en el 43%,  $p=0.004$ ) y una distribución bilateral de las mismas mucho más frecuente (60.8%,  $p=0.000$ ) que los pacientes con metástasis metacrónicas. Un 46.8% fueron considerados inicialmente irresecables y precisaron con más frecuencia hepatectomías mayores (45.5%,  $p=0.005$ ). Se registró una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (55.7%,  $p=0.003$ ). Además, tuvieron un mayor porcentaje de recidiva (73.4%) y de desarrollo de enfermedad extrahepática durante la evolución (53.2%).

El Margen de Resección de las metástasis se encontró afecto (R1) con más frecuencia en los pacientes con un índice ganglionar (número ganglios afectados / número de ganglios totales resecados) mayor de 0.4 (72.7%,  $p=0.028$ ). Los pacientes con KRAS mutado presentaron una mayor tasa de R1 (60%,  $p=0.033$ ). En los pacientes con combinación de resecciones anatómicas con no anatómicas la tasa de R1 fue muy superior (88.9%) en los pacientes KRAS mutado ( $p=0.013$ ). El 84% de los pacientes con KRAS mutado presentaron recidiva, siendo más frecuente a nivel extrahepático.

Los pacientes que fueron considerados inicialmente Irresecables, presentaron más metástasis hepáticas (72.5% con más de 3 metástasis), de mayor tamaño (62.5% de más de 3 cm), presentación sincrónica (92.5%) y distribución bilateral (82.5%), precisando con mayor frecuencia hepatectomías mayores (73.7%), radiofrecuencia intraoperatoria (55%) o embolización/ligadura portal (32.5%), diferencias estadísticamente significativas. Se elaboró una escala de irresecabilidad con el fin de determinar los pacientes que se podían beneficiar de la resección de las metástasis. Los pacientes con más de 10 puntos en la escala presentaron una supervivencia claramente

menor que los pacientes con menos de 10 puntos, pero ésta fue superior a la de los pacientes tratados con quimioterapia paliativa.

La Estrategia Inversa se empleó con más frecuencia en los pacientes con tumores primarios localizados en el recto. No hubo diferencias en relación con las complicaciones postoperatorias o en cuanto a la supervivencia respecto a la Resección Diferida.

El 76% de los pacientes recibieron Quimioterapia preoperatoria. Los pacientes que recibieron más de 1 línea o más de 6 ciclos de quimioterapia pre-hepatectomía presentaron más complicaciones (estadísticamente significativo). La histología del hígado no tumoral estuvo alterada en el 91.7% de los pacientes que recibieron más de 12 ciclos ( $p=0.016$ ). Los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales presentaron una mayor tasa de complicaciones graves (23.8%,  $p=0.001$ ). La administración quimioterapia preoperatoria en los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas incidió de forma negativa sobre la supervivencia.

El 48% de los pacientes de este estudio presentaron algún tipo de Complicación postoperatoria tras la hepatectomía. La mayoría de estas complicaciones (68.5%) fueron menores (grado I-IIIa). La mortalidad en los primeros 90 días postoperatorios fue del 2%.

Los pacientes que presentaron una Recidiva (66%) tuvieron habitualmente: afectación ganglionar del tumor primario, presentación sincrónica de las metástasis hepáticas, distribución bilateral, valores más altos de CEA al diagnóstico y CA19.9 pre-hepatectomía, y fueron considerados inicialmente irresecables. El 56.7% de los pacientes con recidiva hepática fueron sometidos a rehepatectomía. La resección de la recidiva supuso un beneficio en la supervivencia.

La mediana de Supervivencia Global de la serie fue de 47 meses. La supervivencia a 1, 3, 5 y 9 años fue de 86.7%, 59.5%, 41% y 22.3%, respectivamente. Se identificaron varios factores que incidieron de forma negativa sobre la Supervivencia: más de 3 metástasis hepáticas, distribución bilateral, irresecabilidad inicial, CEA al diagnóstico o CA19.9 pre-hepatectomía elevados, administración de quimioterapia pre-hepatectomía, necesidad de hepatectomía mayor y radiofrecuencia intraoperatoria, puntuación intermedia o alta en la escala de Fong, presencia de

complicaciones postoperatorias, enfermedad extrahepática y recidiva. La distribución bilateral de las metástasis hepáticas fue el único factor significativo en el análisis multivariable (Hazard Ratio: 6.1). Debido a que la resección de la recidiva se realiza en un número elevado de los pacientes, el Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico parece equipararse más a la Supervivencia Global que la Supervivencia Libre de Enfermedad.

## **DISCUSIÓN**

El hecho de que los pacientes con índice ganglionar mayor de 0.4 así como los pacientes con KRAS mutado tuvieran una mayor tasa de afectación microscópica del Margen de Resección, sugiere la necesidad de plantear la modificación del protocolo de tratamiento quirúrgico en estos pacientes, valorando la posibilidad de asociar alguna determinación complementaria intraoperatoria que confirme la radicalidad de la resección quirúrgica y la necesidad de administrar un tratamiento sistémico complementario más agresivo.

La Estrategia Inversa como opción terapéutica en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas surgió a raíz del planteamiento de que es la enfermedad metastásica hepática, y no el tumor primario, la principal causa de muerte en estos pacientes. Este abordaje se considera especialmente beneficioso en pacientes con cáncer rectal que precisan radio/quimioterapia neoadyuvante.

A pesar de las numerosas combinaciones empleadas para elaborar la escala de resecabilidad propuesta en este trabajo, no se encontró ningún modelo de valoración que permitiera discriminar aquellos pacientes en los que no se obtiene beneficio en la supervivencia. Esto fue debido a que todos los pacientes de esta serie se beneficiaron de la cirugía, mejorando claramente su supervivencia, sobre todo si se comparan con los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia paliativa.

Por lo que se plantea como actitud terapéutica en los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas la administración de una quimioterapia neoadyuvante que haga resecables el mayor porcentaje posible de los mismos. Una vez aminorada la masa tumoral hepática, ofertar la cirugía a todos los pacientes en los cuales sea posible extirpar la totalidad de la enfermedad neoplásica y preservar un adecuado volumen de parénquima hepático remanente.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

The therapeutic approach of patients with colorectal cancer and liver metastasis is usually complex and controversial, especially in those patients with synchronous liver metastases, due to the difficulty in establishing the ideal timing to perform the resection. In addition, only 20% of these metastases are considered initially resectable, which means that most patients will receive neoadjuvant chemotherapy with the aim of rendering those lesions resectable, which is only achieved in 40% of patients. These therapeutic approaches have emerged in the last few years without an existing consensus on which type of patients can benefit from the different treatment strategies. Also, the factors that influence the survival of these patients, depending on which strategy is used, have been poorly studied.

The Objectives of this study are to: a) identify prognostic factors (preoperative, intraoperative and postoperative) that influence short-term (postoperative morbidity and mortality) and long-term outcomes (recurrence and survival) in patients with advanced colorectal cancer; b) establish objective criteria for resectability of liver metastases that allow the preoperative identification of patients with poor oncologic prognosis and in whom surgery does not provide a survival benefit; c) to evaluate the feasibility of the Liver First approach as a therapeutic strategy in the treatment of these patients; and d) to determine the usefulness of the Time to Surgical Failure or time to the appearance of an unresectable recurrence, as a surrogate variable to Overall Survival in patients with advanced colorectal cancer.

### **PATIENTS AND METHODS**

A retrospective study of patients with advanced colorectal cancer and liver metastases from the Hospital Universitario de Fuenlabrada from 2008 to 2015 was performed. One hundred of these patients were surgically operated on and another 70 patients with extensive hepatic and / or extrahepatic disease were treated with palliative chemotherapy. All patients were previously studied in the Multidisciplinary Tumour Committee. Data were collected in a database designed for this purpose, in which



variables related to the patient's general data, liver metastases, strategy, type of liver resection, chemotherapy, postoperative and long term follow-up, as well as relapse and survival were collected.

## RESULTS

Patients with Synchronous Liver Metastases had a higher number of metastases (more than 3 in 43%,  $p=0.004$ ) and a much more frequent bilateral distribution (60.8%,  $p=0.000$ ) than patients with metachronous metastases. A total of 46.8% were considered initially unresectable and required more frequently major hepatectomies (45.5%,  $p=0.005$ ). A higher rate of postoperative complications was registered in these patients (55.7%,  $p=0.003$ ). In addition, they had a higher relapse rate (73.4%) and development of extrahepatic disease (53.2%).

The Margin Resection of the liver metastases was found to be affected (R1) more frequently in patients with a lymph node ratio (number of affected lymph nodes / number of total resected lymph nodes) higher than 0.4 (72.7%,  $p = 0.028$ ). KRAS mutant patients had a higher rate of R1 (60%,  $p=0.033$ ). In patients where a combination of anatomic and non-anatomic resections were used, the rate of R1 was much higher (88.9%) in the KRAS mutant group ( $p=0.013$ ). Eighty-four per cent of KRAS mutant patients developed disease recurrence, its location being more frequent at extrahepatic level.

Patients who were considered initially Unresectable had more liver metastases (72.5% with more than 3 metastases), of larger size (62.5% of more than 3 cm), with synchronous presentation (92.5%) and bilateral distribution (82.5%), needing more frequently major hepatectomies (73.7%), intraoperative radiofrequency (55%) or embolization / portal ligation (32.5%), statistically significant differences. An unresectability scale was developed to determine which patients could benefit from the resection of the liver metastases. Patients with more than 10 points on the scale had a significantly lower survival rate than patients with less than 10 points, but this was higher than patients treated with palliative chemotherapy alone.

Liver First strategy was most frequently used in patients with primary tumours located in the rectum. There were no differences in relation to postoperative complications or survival compared to the classical Staged Resection.

Seventy-six per cent of patients received preoperative Chemotherapy. Patients who received more than 1 line or more than 6 cycles of pre-hepatectomy chemotherapy had more postoperative complications (statistically significant). Histology of non-tumoral liver was altered in 91.7% of patients who received more than 12 cycles ( $p=0.016$ ). Patients that received monoclonal antibodies had a higher rate of major complications (23.8%,  $p=0.001$ ). Administration of pre-operative chemotherapy in patients with metachronous hepatic metastases had a negative impact on survival.

Forty-eight per cent of patients in this study had some type of postoperative Complication after hepatectomy. Most of these complications (68.5%) were minor (grade I-IIIa). Mortality in the first 90 postoperative days was 2%.

Patients who developed disease Recurrence (66%) usually had: lymph node involvement of the primary tumour, synchronous presentation of liver metastases, bilateral distribution, higher CEA values at diagnosis and CA19.9 values pre-hepatectomy, and were initially considered unresectable. In 57% of the patients with hepatic recurrence a re-hepatectomy was performed. Resection of recurrence had a survival benefit.

The median Overall Survival of the series was 47 months. Survival at 1, 3, 5 and 9 years was 86.7%, 59.5%, 41% and 22.3%, respectively. Several factors that negatively affected survival were identified: more than 3 liver metastases, bilateral distribution, initial unresectability, elevated CEA at diagnosis or elevated pre-hepatectomy CA19.9, administration of pre-hepatectomy chemotherapy, need for major hepatectomy, intraoperative radiofrequency ablation, intermediate or high score in the Fong score, presence of postoperative complications, extrahepatic disease and recurrence. The bilateral distribution of the liver metastases was the only significant factor in the multivariate analysis (Hazard Ratio of 6.1). Time to Surgical Failure could be more of a suitable surrogate for Overall Survival than Disease Free Survival since resection of the recurrence is performed in a large number of patients

## **DISCUSSION**

Patients with a lymph node ratio higher than 0.4, as well as KRAS mutant patients, had a higher rate of microscopic involvement of the resection margin. This finding suggests that there might be a need to modify the surgical treatment protocol in these patients, associating some complementary intraoperative determination to confirm the microscopic radicality of the surgical resection, and also administering a more aggressive complementary systemic treatment.

The Liver First approach as a therapeutic option in patients with synchronous liver metastases is based on the principle that it is hepatic metastatic disease, not the primary tumour, that is the main cause of death in these patients. This approach is considered to be especially beneficial in patients with rectal cancer requiring neoadjuvant chemo / radiotherapy.

With the multiple combinations used to elaborate the scale of resectability proposed in this work, no model was found that would discriminate those patients in whom no survival benefit is obtained. This was because all patients in this series benefited from surgery, clearly improving their survival, especially when compared with patients who received only palliative chemotherapy.

Therefore, we propose as therapeutic management in patients with colorectal cancer and liver metastases the administration of a neoadjuvant chemotherapy that renders the largest possible percentage of patients resectable. Once the hepatic tumour mass is reduced, surgery should be offered to every patient in whom it is possible to remove all tumoral disease, while assuring the preservation of an adequate volume of the remaining hepatic parenchyma.

## **II. INTRODUCCIÓN**



## **1. Cáncer de colon**

### **1.1. Epidemiología**

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor digestivo más frecuente en el mundo occidental, el tercero más frecuente si tenemos en cuenta todos los tumores del organismo. Se estima que aproximadamente 694.000 personas fallecen por CCR y se diagnostican 1,4 millones de casos nuevos al año en todo el mundo. En España es el tumor más frecuentemente diagnosticado, con más de 30.000 casos nuevos al año, siendo el responsable de alrededor de 14.000 fallecimientos anuales<sup>(1)</sup>. Afecta con preferencia al sexo masculino, considerándose el tercer tumor en frecuencia en los varones, detrás de los cánceres de pulmón y próstata, y el segundo en las mujeres, detrás del cáncer de mama <sup>(2)</sup>.

La reducción de la mortalidad y el aumento de la supervivencia a los 5 años <sup>(3)</sup>, se deben al diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad, así como a las mejoras en el tratamiento oncológico.

### **1.2. Clínica**

El CCR es una enfermedad insidiosa que en muchos casos solo provoca síntomas en fases avanzadas, lo cual condiciona que una proporción importante de los pacientes en el momento del diagnóstico presenten tumores que han invadido toda la pared intestinal y/o afectado a los ganglios loco regionales.

Las características y el momento de aparición de los síntomas dependen, en parte, de la localización de la enfermedad <sup>(4)</sup>.

La clínica principal es el sangrado, detectado por la pérdida de sangre oculta en heces o anemia ferropénica, que suele ser más frecuente en tumores proximales. La obstrucción intestinal secundaria a la estenosis luminal suele ser más frecuente en los

tumores distales, y en los de localización rectal además puede producirse tenesmo, urgencia defecatoria y en ocasiones diarrea con moco y sangre. Además, no es infrecuente que se asocien síntomas generales como astenia, anorexia o pérdida de peso; e incluso clínica secundaria a la presencia de metástasis, como ictericia, ascitis, etc.

### **1.3. Marcadores tumorales y moleculares**

La determinación de un marcador tumoral en cuantías supra-fisiológicas nos orienta a una posible presencia de enfermedad neoplásica, siendo potencialmente útil en el cribado para el diagnóstico precoz, la determinación del pronóstico, la predicción de la eficacia del tratamiento y el control clínico tras el tratamiento de la enfermedad <sup>(5)</sup>.

A pesar de haberse estudiado múltiples marcadores tumorales en el CCR, en la actualidad solo se recomiendan de forma rutinaria los siguientes:

1. Antígeno Carcinoembrionario (CEA). Este antígeno está presente en el colon fetal así como en el adenocarcinoma de colon, pero no en el colon de adultos sanos, lo que ha hecho que sea el marcador tumoral más empleado en el cáncer de colon. Los niveles de CEA pueden estar elevados en otras situaciones patológicas tumorales (neoplasias gástricas, pulmonares, pancreáticas, mamarias o en el carcinoma medular de tiroides) y en otras patologías no tumorales como son cirrosis, colitis ulcerosa, pancreatitis y en pacientes fumadores. Los pacientes que presentan un CEA elevado en el preoperatorio (con cifras superiores a 3 ng/ml, aunque este valor varía ligeramente entre los distintos centros) se relaciona con un peor pronóstico <sup>(6)</sup>. Además se ha evidenciado que existe relación entre la elevación del CEA postoperatorio y la recidiva tumoral, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 70% en el seguimiento postoperatorio <sup>(7)</sup>. En general, se determinan de manera periódica por su utilidad como marcador de la situación oncológica y de la terapia sistémica.

2. Antígeno Carbohidrato 19.9 (CA19.9). El antígeno sializado de Lewis presenta una sensibilidad menor que el CEA. Las concentraciones de CA19.9 tienen un valor pronóstico en el CCR, relacionando los valores de CEA y CA19.9 con el tiempo transcurrido hasta que reaparece la progresión de la enfermedad (recidiva) y con la

supervivencia global (SG). Además en pacientes con metástasis hepáticas (MH), ambos marcadores (CEA y CA19.9) se han correlacionado con la respuesta radiológica tras quimioterapia (QT) preoperatoria, con una sensibilidad y una especificidad del 90% <sup>(5)</sup>.

3. Gen KRAS y NRAS. Las mutaciones de los genes KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma Viral oncogene Homologue* u homólogo del oncogén viral Kirsten del sarcoma de rata) y del NRAS (*Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral oncogene homologue* u homólogo del oncogén viral RAS del Neuroblastoma) se caracterizan por ser mutaciones simples, afectando a los aminoácidos que intervienen en la transducción intracelular. El producto mutado de KRAS induce la proliferación celular, por lo que se hallan involucrados en el proceso de invasión tumoral y de metástasis. La frecuencia de mutaciones a nivel de KRAS es mayor, entre un 15-68%, a medida que aumenta el tamaño del adenoma, mientras que en el CCR la mutación de KRAS ocurre hasta en un 50-60% de los pacientes.

Los pacientes con KRAS no mutado o nativo son los únicos que se pueden beneficiar de una terapia con anti-EGFR (anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico; mediante los anticuerpos monoclonales cetuximab o panitumumab). En los pacientes con mutación del KRAS, no solo no se va a conseguir una mejor respuesta, si no que su uso puede tener un efecto deletéreo, especialmente si se combina con regímenes quimioterápicos basados en oxaliplatino. Por estos motivos se recomienda su determinación en todo paciente con CCR metastásico <sup>(5,8)</sup>.

4. Gen BRAF. La mutación del gen BRAF (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1* u homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf) está presente en un porcentaje bajo de pacientes con CCR metastásico, y se asocia principalmente a CCR localizados en colon derecho. Su presencia se asocia a una mayor incidencia de metástasis peritoneales y ganglionares a distancia, y con menor frecuencia de enfermedad metastásica pulmonar. Esta mutación se ha descrito como un marcador importante de mal pronóstico en pacientes con CCR metastásico <sup>(8)</sup>.

5. Inestabilidad de microsatélites. Es la alteración subyacente en un grupo importante de CCR, los ligados al cáncer familiar no polipósico y también a un grupo de tumores esporádicos (aproximadamente el 15% de todos los CCR). En algunas series se considera que este tipo de carcinogénesis puede tener un pronóstico mejor. Las



alteraciones evidenciadas por inmunohistoquímica en los genes reparadores de ADN (*Mismatch Repair Genes*) repercuten sobre una zona repetitiva llamada microsatélite, provocando inestabilidad, que será alta o baja en función del número de microsatélites que la compongan. Los marcadores inmunohistoquímicos MLH1, MSH2 y MSH6 presentan una buena reproductibilidad para estudiar esta alteración <sup>(9)</sup>.

6. Gen APC. En los últimos años se está realizando la determinación fecal de ciertos genes mutados entre los que destaca el APC (*adenomatous polyposis coli*), con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 60-90% <sup>(5)</sup>. La determinación de su mutación es útil en el diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar, dado que la sensibilidad y la especificidad de la sangre oculta en heces son bajas (del 40-80% y del 70%, respectivamente).

#### **1.4. Diagnóstico**

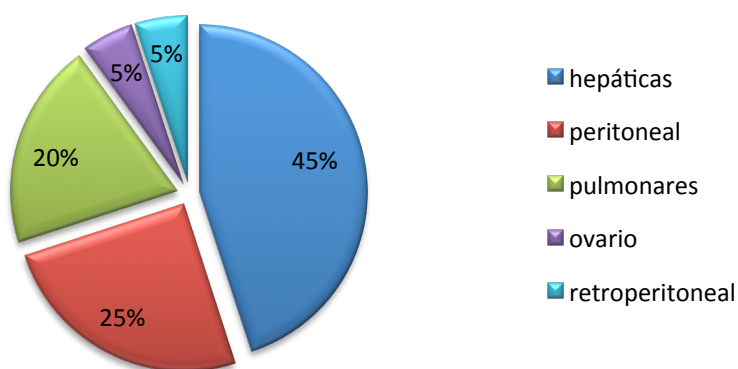
Con la sospecha clínica de CCR se debe proceder a la realización de una colonoscopia y biopsia de toda lesión sospechosa. Además es necesaria la realización de una colonoscopia completa para descartar la presencia de lesiones sincrónicas (3-5%) o pólipos asociados al tumor (30%) <sup>(10)</sup>.

Para completar la estadificación y valorar la presencia de metástasis, se precisa la realización de pruebas de imagen complementarias. Se emplean principalmente la tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica (TAP), resonancia magnética (RM) pélvica (para el cáncer de recto medio o bajo) y adicionalmente la tomografía con emisión de positrones (PET) para descartar enfermedad extrahepática (EH) y la RM hepática para caracterizar lesiones hepáticas.

## 2. Metástasis

El lugar de asiento más frecuente de la enfermedad metastásica del CCR es el hígado. Otras localizaciones menos frecuentes son el pulmón, el peritoneo, el sistema nervioso central y los huesos (Figura 1), no siendo habitual la afectación aislada de estos sin metástasis hepáticas previas, lo cual ocurre en menos del 30% de los pacientes (11).

**Metástasis a distancia en el CCR**



**Figura 1.** Localización de la enfermedad metastásica en el CCR (cáncer colorrectal)

Existen diferencias en la diseminación hemática entre el cáncer de colon y el de recto. En el colon, las células tumorales se extenderán a través del sistema portal, siendo ésta la causa de la afectación hepática predominante en estos pacientes; mientras que en el cáncer de recto la diseminación se puede producir también a través de la vena cava inferior, motivo por el cual estos pacientes pueden desarrollar metástasis pulmonares sin haber desarrollado enfermedad hepática previa.

### 2.1. Metástasis hepáticas

El hígado se encuentra afectado en el 15% al 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Además, un 35-45% adicional, desarrollarán MH durante la

evolución de la enfermedad <sup>(12)</sup>. Se entienden como metástasis hepáticas sincrónicas las que se diagnostican de forma simultánea con el CCR (o poco tiempo después). Cuando las MH se diagnostican más de 3 meses después del tumor primario, se consideran metacrónicas. La presentación sincrónica de las MH se asocia a un peor pronóstico respecto a la presentación metacrónica. En la actualidad, la única opción curativa de los pacientes de CCR con MH consiste en la resección quirúrgica radical tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica, siendo considerados resecables únicamente el 10-30% de los pacientes con MH en el momento del diagnóstico <sup>(12)</sup>.

## 2.2. Metástasis pulmonares

El pulmón es la segunda localización más frecuentes de metástasis a distancia del CCR <sup>(13)</sup>. Ésta se produce en un 10-20% de los pacientes y en la mayoría aparece asociada a recidiva en otra localización. Solo el 10% de las metástasis pulmonares se presentarán de forma aislada. Un 2-4 % de las recaídas en el CCR se producirán exclusivamente en el pulmón.

El papel del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares del CCR está bien definido y hay un nivel de evidencia importante en series retrospectivas que demuestran que su resección puede llevarse a cabo de forma segura, con baja mortalidad (0-2.5%) y buenas cifras de supervivencia global a 5 años (24%-64%) en pacientes seleccionados <sup>(14)</sup>. Las metástasis pulmonares concomitantes no deben considerarse por tanto una contraindicación para la cirugía. En los pacientes que sólo presentan metástasis pulmonares como localización de enfermedad extrahepática (EH), la evolución es particularmente buena después de una resección completa tanto en hígado como en pulmón <sup>(13-15)</sup>. En cuanto a la secuencia de resección en pacientes que presentan MH y pulmonares simultáneas, la actitud debe ser individualizada y acordada por un equipo multidisciplinar del que forme parte un cirujano torácico <sup>(13,16)</sup>. También está justificada la resección de las MH aún en presencia de metástasis pulmonares irresecables, siempre y cuando éstas sean de bajo volumen y se espere un adecuado control con el tratamiento sistémico, ya que se consigue un beneficio en la supervivencia <sup>(17)</sup>.

### 2.3. Metástasis peritoneales

La incidencia exacta de invasión peritoneal como lugar de recurrencia no es conocida con certeza, pues la mayoría de los estudios analíticos y de imagen, utilizados en el seguimiento de los pacientes con CCR no son capaces de detectar la enfermedad en estadios iniciales. Se estima que en el momento del diagnóstico de cáncer de colon, la superficie peritoneal está afectada en un 10-15%. La recurrencia inicial en el peritoneo ocurre hasta en un 50% de los pacientes después de cirugía curativa por cáncer de colon, si bien tan sólo el 10-35% de los pacientes presentan enfermedad confinada exclusivamente al peritoneo.

Un porcentaje pequeño de estos pacientes son candidatos a cirugía con intención curativa, consistente en una citorreducción óptima, idealmente combinada con la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, *Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*) durante la cirugía. El resto de pacientes serán tratados con QT sistémica con intención paliativa y un pronóstico pobre a corto plazo <sup>(18)</sup>.

## 3. Criterios de Resecabilidad

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes con MH de CCR, siendo el único que ofrece la posibilidad de curación <sup>(19)</sup>. Aunque sólo entre un 10 y un 30% de los pacientes con MH de CCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para poder beneficiarse de dicho procedimiento <sup>(20-22)</sup>.

Los criterios de resecabilidad han ido evolucionando en los últimos años, pasando de unos criterios tremendamente restrictivos (menos de cuatro metástasis, margen de resección mayor de 1 cm y ausencia de enfermedad extrahepática) <sup>(23)</sup>, a la definición actual. Ésta consiste en la capacidad de extirpar con margen negativo toda la enfermedad tumoral, dejando un adecuado volumen de parénquima hepático residual con un correcto aporte vascular, drenaje venoso y biliar <sup>(24)</sup> (Tabla 1).

Criterios clásicos	Criterios actuales
Nº metástasis $\leq 4$	Independiente del número de metástasis
Tamaño metástasis $\leq 5$ cm	Independiente del tamaño de las metástasis
Distribución unilateral	Independiente de la distribución uni o bilateral
Presentación metacrónica	Presentación metacrónica o sincrónica
Ausencia de infiltración de vena cava inferior, venas hepáticas y estructuras hiliares	Independiente de la infiltración vascular siempre y cuando ésta sea reconstruible
Margen de resección $> 1$ cm	Margen negativo (ausencia de células tumorales en el margen de resección)
Ausencia de enfermedad extrahepática	Enfermedad extrahepática potencialmente resecable o pulmonar de bajo volumen en la que se prevé buen control con quimioterapia

**Tabla 1.** Criterios clásicos y actuales de resecabilidad de las metástasis hepáticas

Estos criterios deben estar establecidos de forma clara y deben ser evaluados de forma individualizada en todos pacientes por el Comité Multidisciplinar de Tumores (CMT), el cual debe contar con la presencia de un cirujano hepático <sup>(25)</sup>.

Aunque los criterios actuales son mucho menos restrictivos, definiéndose como pacientes *resecables* todos en los que se pueda llevar a cabo una resección radical y sea posible dejar un adecuado remanente hepático, es importante identificar un subgrupo de pacientes que, en base a determinados criterios de peor pronóstico (número, tamaño, localización y distribución de MH, presencia de enfermedad extrahepática), sean considerados *inicialmente irresecables*. En estos pacientes es necesario un abordaje oncológico más complejo y agresivo. Los pacientes que excedan estos criterios de resecabilidad y en los que por tanto la cirugía radical no sea factible, incluso después de un tratamiento quimioterápico óptimo, serán considerados paliativos.

## **4. Tratamiento**

El tratamiento multidisciplinar del CCR consta de cirugía y quimioterapia (QT), y en ocasiones de radioterapia en los casos indicados de localización rectal.

### **4.1. Quimioterapia**

El tratamiento actualmente se basa en la combinación de QT (pre-, peri- o postoperatoria) y de cirugía de las MH, con el objetivo de reducir la recurrencia de cáncer y de ese modo incrementar la supervivencia <sup>(26)</sup>.

En los pacientes con enfermedad fácilmente resecable y con criterios oncológicos de buen pronóstico, está justificada la cirugía de entrada sin QT previa, aunque también es una opción razonable la utilización de QT preoperatoria. Se recomienda de forma general la administración de QT adyuvante posterior, ya que puede aportar un beneficio adicional en estos pacientes <sup>(8)</sup>.

La QT preoperatoria o neoadyuvante tiene como objetivos facilitar la resección de lesiones grandes, valorar la respuesta tumoral a la QT empleada, evitar la cirugía en progresión, así como inducir una respuesta patológica en las MH, lo cual es un predictor importante de pronóstico tras la resección hepática <sup>(27)</sup>.

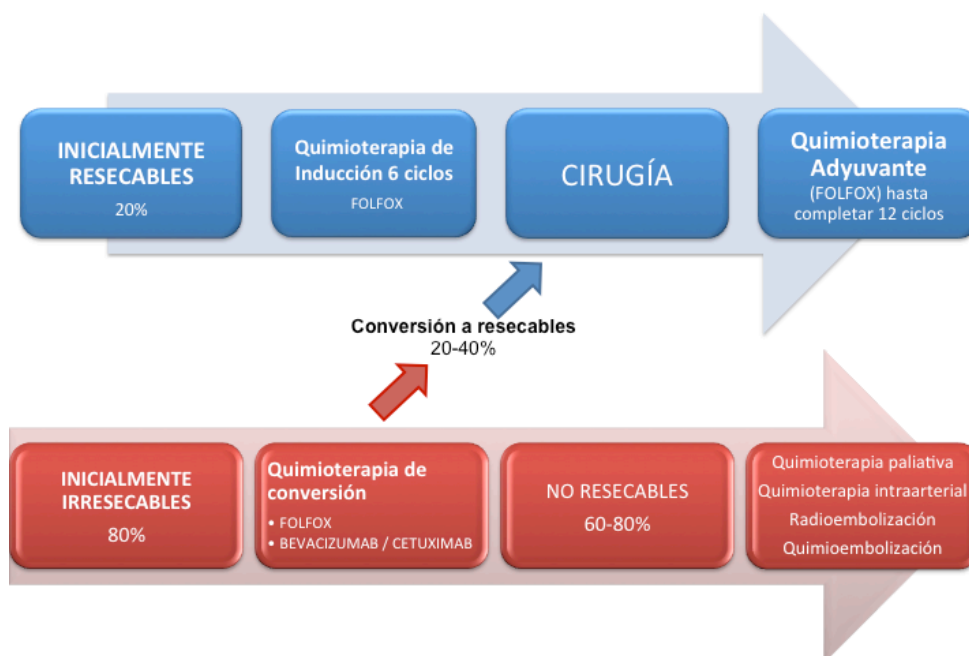
Actualmente el régimen recomendado es el FOLFOX, que consiste en la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), Leucovorin (LV) y Oxaliplatino. Se recomienda que esta terapia preoperatoria no supere los seis ciclos de tratamiento ni los cuatro meses de aplicación, ya que parece haber relación entre el número de ciclos y la tasa de complicaciones postoperatorias <sup>(27)</sup>.

La adición del Anticuerpo Monoclonal Bevacizumab (BV: anti-factor de crecimiento vascular endotelial, anti-VEGF) parece prevenir el daño hepático inducido por el Oxaliplatino no aumentando la morbilidad de la cirugía hepática. Otro anticuerpo monoclonal frecuentemente empleado, aunque limitado su uso en aquellos pacientes con determinación de KRAS nativo, es el Cetuximab (CET: anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico, anti-EGFR). Ambos anticuerpos monoclonales se asocian a

una mayor tasa de respuesta a la QT preoperatoria o neoadyuvante. Los estudios recomiendan la administración de QT postoperatoria con el mismo régimen y hasta completar un total de 12 ciclos.

En los pacientes *inicialmente resecables* en los que se considera indicada la QT pre-hepatectomía el régimen recomendado es FOLFOX. En aquellos pacientes resecables pero con criterios oncológicos de mal pronóstico se podrán asociar Anticuerpos Monoclonales.

En los pacientes *inicialmente irresecables* se administrará QT pre-hepatectomía (de conversión) para poder ofrecer posteriormente, según la respuesta obtenida, cirugía con intención curativa de la enfermedad metastásica. Los regímenes habitualmente empleados son FOLFOX o FOLFIRI (5-FU-LV-Irinotecan), no habiéndose demostrado diferencias significativas entre ambos en el tratamiento en primera línea. La adición de BV o de CET a estos regímenes aumenta la eficacia de la QT <sup>(8,27)</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de tratamiento en los pacientes con CCR (cáncer colorrectal)

El principal inconveniente del empleo de los quimioterápicos empleados es la aparición de lesión hepática asociada a la QT. La esteatohepatitis, cuyo diagnóstico es histológico, se asocia al empleo de irinotecan, que macroscópicamente suele traducirse en un aspecto amarillento del hígado. El 5-FU también puede producir este aspecto, ya que llega a ocasionar esteatosis hepática en hasta en el 30% de los pacientes. El síndrome de obstrucción sinusoidal se asocia al empleo del oxaliplatino, dando al hígado un aspecto azulado<sup>(27)</sup>. Otro inconveniente es la posible desaparición de las MH. En los casos de MH desaparecidas, éstas se intentarán localizar y tratar intraoperatoriamente, preferiblemente, ya que la respuesta radiológica completa no es sinónimo de respuesta patológica completa<sup>(28)</sup>.

Para prevenir el sobretratamiento y la aparición de complicaciones asociadas a la QT, es preciso reevaluar a estos pacientes de forma periódica, idealmente cada 4 ciclos, y teniendo en cuenta que la máxima respuesta al tratamiento se produce entre 12 y 16 semanas<sup>(8)</sup>. En cuanto a la forma de evaluación de respuesta tumoral a la QT, se emplean fundamentalmente los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>(29)</sup>.

## 4.2. Otros tratamientos

Otros tratamientos empleados son la QT intraarterial, la radioembolización, la quimioembolización y la radiofrecuencia<sup>(30)</sup>.

La QT intraarterial, administrada por un catéter a través de la arteria hepática, parece aumentar la respuesta tumoral y la supervivencia libre de progresión.

La radioembolización con microesferas de Ytrio-90 es una forma de braquiterapia intraarterial mediante la cual un elevado número de microesferas se inyectan, de manera selectiva o no, a través de un catéter en el sistema arterial hepático. El pequeño tamaño de las microesferas permite que queden alojadas en el lecho precapilar. Esta técnica ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento paliativo de pacientes con CCR metastásico con enfermedad limitada al hígado.



La quimioembolización, también conocida como TACE, por sus siglas en inglés “transcatheter arterial chemoembolization”, para el tratamiento de las MH de CCR no está estandarizada, y su uso se basa principalmente en estudios observacionales. El empleo de irinotecan podría aportar un beneficio adicional respecto a la QT sistémica (8,30).

La radiofrecuencia (RF) es una técnica de ablación térmica mínimamente invasiva en la cual se inserta una aguja en la MH por vía percutánea o mediante cirugía (abierta o laparoscópica). Es la forma de ablación térmica más frecuentemente empleada en nuestro medio. Se reserva para lesiones de hasta 3 cm, por la elevada tasa de recurrencia cuando se emplea en lesiones mayores. La técnica consiste en la generación de corriente alterna mediante ondas de radio que, a través de la aguja, crean temperaturas tisulares locales de 50-100°C, las cuales causan la coagulación y la necrosis del tumor. Durante la última década ha reemplazado a otras terapias ablativas, debido a su morbilidad y mortalidad reducidas, su seguridad y la excelente tolerancia del paciente a la misma.

### **4.3. Cirugía**

#### **4.3.1. Técnica quirúrgica:**

##### **4.3.1.1. Colectomía**

La técnica quirúrgica depende de la localización (recto o colon), el grado de invasión local y la existencia de metástasis a distancia. En el cáncer de colon, la resección del tumor debe efectuarse con unos adecuados márgenes ( $\geq 5$  cm) y linfadenectomía amplia (se requieren al menos 12 ganglios para una correcta estadificación nodal). Ante un tumor con invasión de los órganos adyacentes (T4) se requiere una resección en bloque para obtener una resección macroscópica completa (R0) <sup>(10)</sup>. En el cáncer de recto debe realizarse la escisión completa del mesorrecto, y el margen distal debe ser al menos de 2cm, recurriendo a la amputación abdominoperineal cuando esto no es posible.

La clasificación TNM (Tumor, Node, Metastases) es el sistema más usado en la clínica, creado de la colaboración entre AJCC (American Joint Committee on Cancer) y UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Se revisa cada 5-6 años para adaptarse a los nuevos avances científicos. La última versión (7ª) es del año 2010, siendo la previa del 2003. Clasifica los estadios tumorales según el grado de afectación de la pared por el tumor primario (T), afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M) (Figura 3).

<b>T</b>	<b>T1</b>	Tumor invade la submucosa
	<b>T2</b>	Tumor invade la muscular propia
	<b>T3</b>	Tumor invade a través de la muscular propia en los tejidos pericorreciales
	<b>T4</b>	T4a: Tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral T4b: Tumor invade o está adherido a otros órganos y estructuras
<b>N</b>	<b>N0</b>	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
	<b>N1</b>	Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
	<b>N2</b>	Metástasis en 4 o más ganglios regionales
<b>M</b>	<b>M0</b>	No metástasis a distancia
	<b>M1</b>	Metástasis a distancia

**Figura 3.** Clasificación resumida TNM

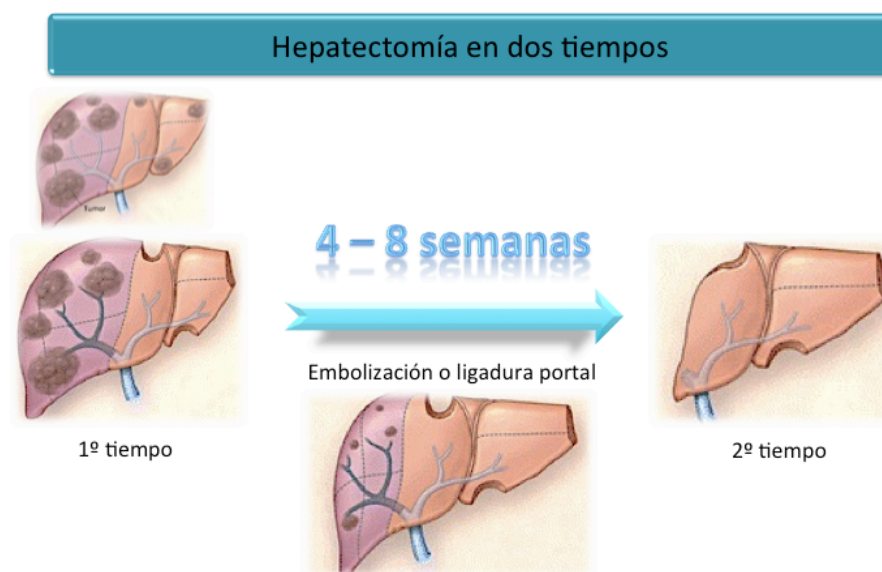
#### 4.3.1.2. Hepatectomía

Con la actual definición de resecabilidad técnica descrita previamente, adquiere especial importancia el concepto del volumen del futuro remanente hepático (FRH). Este volumen debe ser superior al 20% en pacientes sanos que no han recibido QT previa a la cirugía hepática, de > 30% en pacientes que han recibido QT preoperatoria, y superior al 40% en pacientes cirróticos, según la mayoría de autores <sup>(24)</sup>. Para conseguir un adecuado FRH se puede recurrir a la embolización portal, consistente en la oclusión de la rama portal (principal o segmentaria) del segmento/s con mayor afectación tumoral. Se trata de conseguir la atrofia ipsilateral (de la sección/lóbulo hepático embolizado y que será posteriormente resecada) y la hipertrofia del parénquima contralateral, el cual se pretende preservar. Esta técnica puede llevarse a cabo de forma

percutánea preoperatoria o con ligadura-embolización portal intraoperatoria, normalmente durante el primer tiempo de una hepatectomía en dos tiempos.

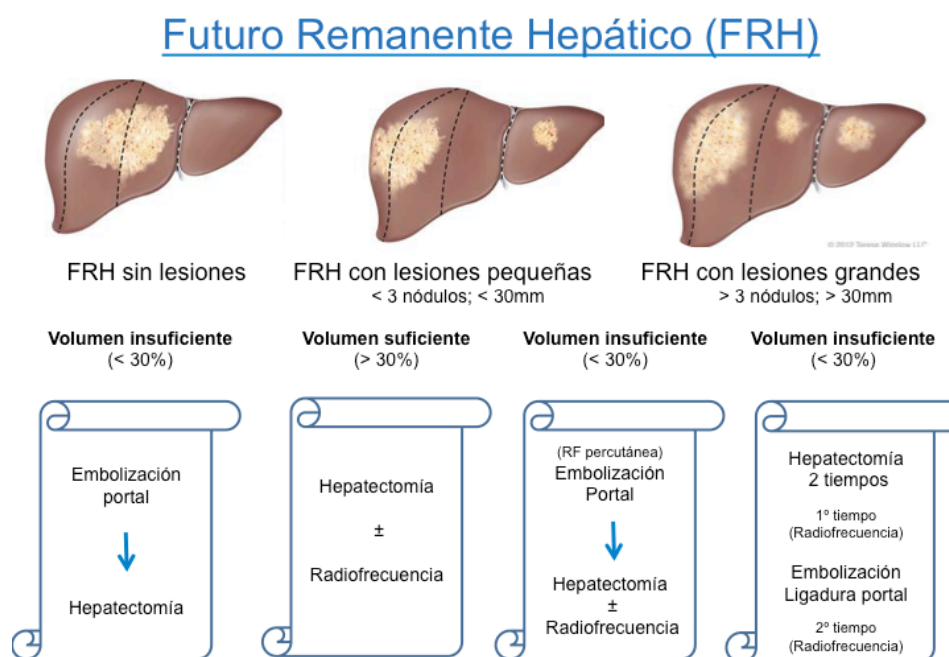
En pacientes con afectación hepática bilateral en los que la erradicación de la enfermedad hepática en un solo tiempo (con o sin el empleo de embolización portal previa) no es posible, se emplea la hepatectomía en dos tiempos. Durante la primera intervención se lleva a cabo la resección del tumor primario (en caso de MH sincrónicas) junto con la resección (ya sea mediante resecciones quirúrgicas o mediante técnicas ablativas locales como la RF) de todas las MH del FRH, evitando la disección del pedículo hepático y la movilización del resto del hígado.

En aquellos pacientes en los que se prevé que el FRH será insuficiente, se asocia embolización portal ya sea de forma intraoperatoria, o tras la cirugía de forma percutánea, dejando un margen de entre 4 y 8 semanas para conseguir una regeneración hepática adecuada que permita llevar a cabo el segundo tiempo hepático, pudiendo administrarse QT durante este intervalo. El hiperaflujo portal al lado no embolizado puede inducir el crecimiento de lesiones, por lo que no se recomienda realizar la embolización dejando lesiones in situ sin tratar en el FRH. En el segundo tiempo, se llevará a cabo una hepatectomía, que incluye los segmentos hepáticos con mayor carga tumoral que no fueron tratados durante el primer tiempo hepático (Figura 4).



**Figura 4.** Esquema de tratamiento de la hepatectomía en dos tiempos

En este segundo tiempo, si el crecimiento del FRH previsto no es el adecuado, puede ser necesaria la realización de una hepatectomía menos extensa de la prevista junto al empleo de técnicas ablativas locales, como la RF en los segmentos que ahora hay que preservar (Figura 5).

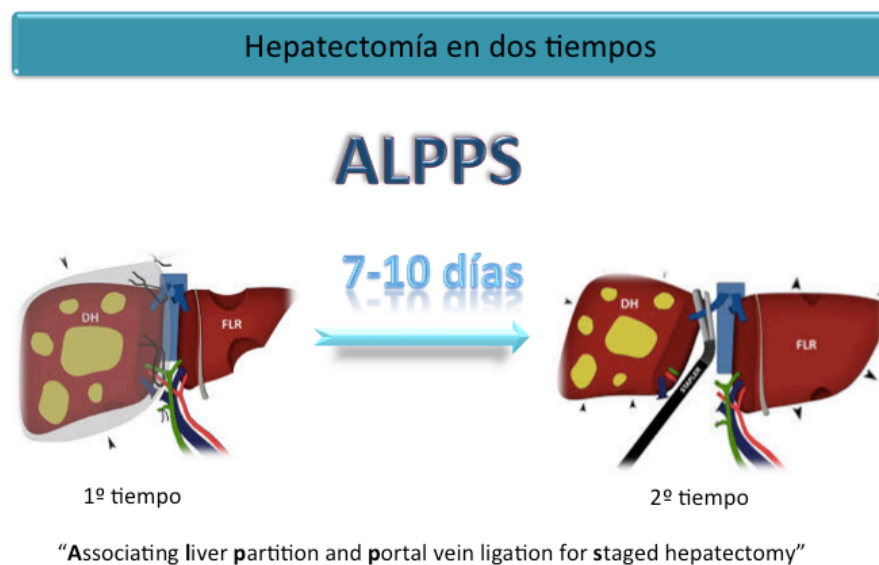


**Figura 5.** Tratamiento basado en la carga tumoral y el volumen del FRH (futuro remanente hepático)

RF: Radiofrecuencia

El principal inconveniente de la embolización/ligadura portal es la falta de regeneración adecuada del FRH. Además, en la hepatectomía en dos tiempos existe la posibilidad de progresión intratable de las MH en el FRH durante el intervalo de tiempo entre hepatectomías (1-2 meses), lo que ocurre en hasta un 20% de los pacientes, en los que no podrá realizarse el segundo tiempo de la estrategia.

Para soslayar ambos inconvenientes, recientemente se ha propuesto una nueva técnica como variante de la hepatectomía en dos tiempos, denominada ALPPS (*Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy* o partición hepática in situ con ligadura portal asociada), descrita en 2012 por el grupo de Schnitzbauer et al. <sup>(31)</sup>. El ALPPS consiste en la partición hepática in-situ durante el primer tiempo hepático (es decir, la transección parenquimatosa completa siguiendo la línea de transección prevista para la hepatectomía mayor que se hará en el segundo tiempo) después de eliminar las MH del FRH, seccionando exclusivamente la rama portal del hígado que va a ser extirpado en un segundo tiempo, manteniendo la irrigación arterial ipsilateral, así como el drenaje biliar y el drenaje venoso por las venas hepáticas. Esta técnica induce una hipertrofia acelerada del FRH, permitiendo llevar a cabo el segundo tiempo hepático en un plazo de 7-10 días. (Figura 6).



**Figura 6.** Esquema de la hepatectomía en dos tiempos tipo ALPPS (*Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy* o partición hepática in situ con ligadura portal asociada)

#### 4.3.2. Estrategia de tratamiento en MH sincrónicas:

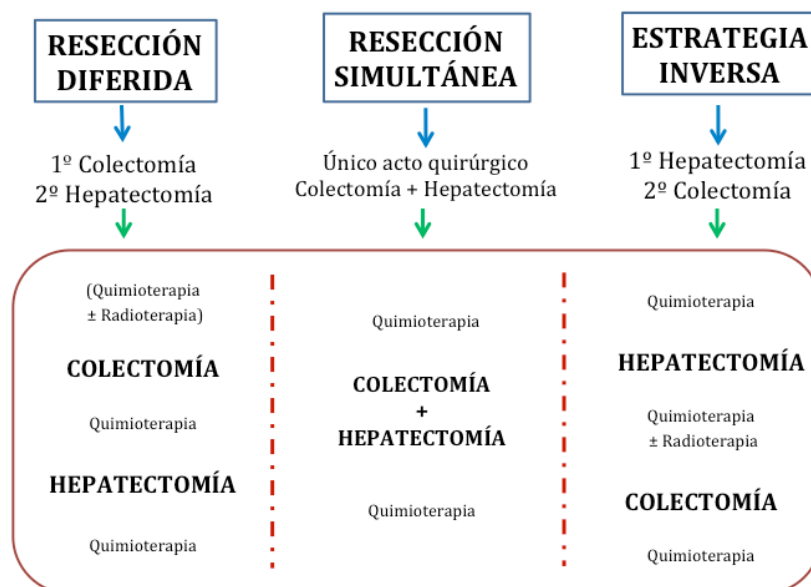
Las MH Sincrónicas consideradas resecables pueden manejarse de distintas maneras (Figura 7):

La Resección Diferida o abordaje “Clásico”, es decir, la cirugía del tumor primario seguido de la cirugía hepática, es la estrategia tradicional y la más empleada habitualmente. Su principal inconveniente se manifiesta en los pacientes con tumores de recto con indicación de quimio-radioterapia (QRT) neoadyuvante, en los que se recomienda un tiempo de espera desde la finalización del tratamiento radioterápico hasta la cirugía de 6 a 8 semanas. Durante este periodo los pacientes quedan sin protección sistémica, aumentando la posibilidad de progresión hacia la irresecabilidad de las metástasis hepáticas. Además, la morbilidad de la cirugía rectal es considerable, por lo que también pueden aparecer complicaciones postoperatorias que retrasen o contraindiquen el empleo de QT de intervalo y la posterior cirugía hepática <sup>(32)</sup>.

En pacientes con poca afectación hepática, que van a requerir hepatectomías menores o resecciones limitadas, puede procederse a la Resección Simultánea del tumor primario y de las metástasis hepáticas, siempre que ambas se consideren técnicamente “fáciles”, ya que de lo contrario se asocian a un aumento significativo de las complicaciones postoperatorias <sup>(33)</sup>.

En los últimos años ha comenzado a emplearse la Estrategia Inversa, esto es, el tratamiento inicial de las metástasis hepáticas y en un segundo tiempo la resección del tumor primario. Esta estrategia surge en base al concepto de que es la enfermedad metastásica hepática y no el tumor primario, la principal causa de muerte en estos pacientes. Este abordaje se considera especialmente beneficioso en pacientes con cáncer rectal que precisan QRT previa, ya que se consigue un control precoz de la enfermedad hepática y una mayor tasa de resecciones R0 y supervivencia <sup>(34)</sup>. Las principales limitaciones de la estrategia inversa son: la posibilidad de progresión del tumor primario hacia la irresecabilidad y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el tumor primario (hemorragia, obstrucción o perforación), que ocurren en menos del <10% de los pacientes. Esta estrategia no se recomienda en aquellos pacientes con

tumores primarios sintomáticos, ya que las complicaciones derivadas del mismo son habituales <sup>(24,34–36)</sup>.



**Figura 7.** Estrategia de tratamiento en pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas

#### 4.3.3. Complicaciones postoperatorias:

Un inconveniente clásico a la hora de comparar los resultados entre las distintas series radica en la recogida de las complicaciones postoperatorias, que se registran de forma muy variable e imprecisa. Con el objetivo de evitar esta subjetividad en la valoración de la morbilidad intentando establecer un consenso, surgió en 1992 la primera propuesta de clasificación de complicaciones postoperatorias por Dindo y Clavien, que, tras ser revisada y ampliada en 2004 y 2009, y validada en múltiples artículos, se ha establecido como la más empleada en la literatura actual. Esta clasificación se basa en el tipo de tratamiento necesario para corregir la/s complicación/es postoperatoria/s <sup>(37–39)</sup> (Figura 8).

Grado	Definición
<b>I</b>	Desviación del postoperatorio normal que no requiere tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico. Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia
<b>II</b>	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I
<b>III</b>	Complicación que requiere una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	No requiere anestesia general
IIIb	Requiere anestesia general
<b>IV</b>	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un órgano (incluye diálisis)
IVb	Fallo multiorgánico
<b>V</b>	Muerte del paciente

**Figura 8.** Complicaciones quirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo

## 5. Factores pronósticos

Desde los años ochenta muchos autores han analizado múltiples factores pronósticos (relacionados con la cirugía del CCR, con las características de las metástasis o de la enfermedad extrahepática), para decidir el tipo de tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico, predecir el riesgo de recurrencia hepática y estimar las tasas de supervivencia a largo plazo <sup>(40–42)</sup>. Con estos factores se han elaborado escalas pronósticas que sugieren evitar la cirugía hepática en los casos donde se estima una supervivencia nula a 5 años. Una de las más utilizadas es la propuesta por Fong en 1999 <sup>(40)</sup> (Figura 9).



Criterio clínico	Puntuación
Afectación ganglionar del tumor primario (N+)	1
Intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de MH de < 12 meses	1
Más de 1 MH al diagnóstico	1
Tamaño de > 5cm de alguna de las MH	1
CEA > 200ng/ml	1

**Figura 9.** Parámetros que conforman la escala pronóstica propuesta por Fong <sup>(40)</sup>  
 MH: metástasis hepáticas  
 CEA: antígeno carcinoembrionario

Sin embargo, en la actualidad, más que utilizarse para contraindicar una intervención se emplean para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, realizar estudios clínicos comparativos y evaluar procedimientos.

Lo que parece imprescindible es la necesidad de definir de manera clara estos grupos de riesgo basados en factores pronósticos objetivos y medibles, para identificar el subgrupo de pacientes con una mayor agresividad biológica de su tumor y establecer unas pautas de tratamiento que sean comunes y no dependientes de cada equipo oncoquirúrgico local.

## 6. Supervivencia

La enfermedad metastásica del CCR tiene la peculiaridad de poder ser reseca de nuevo tras la aparición de una recidiva, incluso cuando ésta se produce a nivel extrahepático. Por tanto, la supervivencia de los pacientes con CCR metastásico no está determinada únicamente por la aparición de una recidiva, sino por la resecabilidad de la misma. Sin embargo, todos los estudios emplean la supervivencia hasta la aparición de la primera recidiva o Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), como variable subrogada de Supervivencia Global (SG), pero ésta no refleja la verdadera evolución de los pacientes.

El grupo de Oba et al. en 2014 <sup>(43)</sup>, propuso una nueva variable de medida, el tiempo hasta la aparición de una recidiva irresecable o tiempo hasta el fracaso quirúrgico (TFQ). El TFQ engloba los periodos de tiempo en los que el paciente presentó una recidiva pero ésta pudo ser resecada, asemejándose más a la SG del paciente, por lo proponen el empleo del TFQ como variable de elección frente a la SLE como herramienta de medida subrogada de SG.



### **III. OBJETIVOS**



## **1. Objetivo principal**

Identificar los factores pronósticos (preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios) que influyen en los resultados a corto plazo (morbi-mortalidad postoperatoria) y a largo plazo (recidiva y supervivencia) en los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas.

## **2. Objetivos secundarios**

Establecer unos criterios objetivos de resecabilidad de las metástasis hepáticas que permitan la identificación preoperatoria de los pacientes con peor pronóstico oncológico en los que la cirugía no aporta un beneficio de supervivencia.

Evaluar la viabilidad de la Estrategia Inversa como abordaje terapéutico en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal respecto al abordaje “Clásico” Diferido.

Establecer la utilidad del Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico (TFQ) o tiempo hasta la aparición de una recidiva irresecable, como variable subrogada de la supervivencia global en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado



## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**



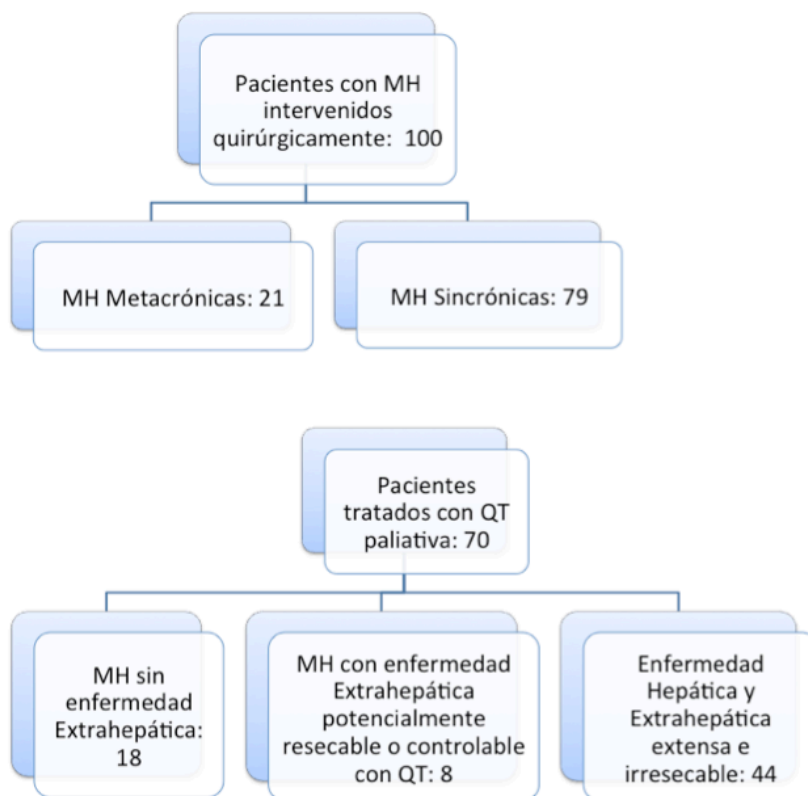


## 1. Pacientes

Se ha realizado un estudio retrospectivo analizando los pacientes con CCR y MH del Hospital Universitario Fuenlabrada desde Mayo de 2008 hasta Agosto de 2015.

Cien de estos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente; presentaban todos ellos MH sincrónicas (n=79) o metacrónicas (n=21).

Además, se estudiaron otros 70 pacientes procedentes del registro de tumores hospitalario diagnosticados de CCR con MH potencialmente resecables y/o enfermedad EH extensa e irresecable. Estos pacientes fueron tratados con QT paliativa (Figura 10).



**Figura 10.** Esquema global de la serie

MH: metástasis hepáticas

QT: quimioterapia

Antes de comenzar el tratamiento todos los pacientes fueron discutidos en el Comité Multidisciplinar de Tumores, formado por gastroenterólogos, cirujanos hepatobiliares y colorrectales, radiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y anatomopatólogos.

## **2. Ámbito geográfico**

El Hospital Universitario de Fuenlabrada es un centro sanitario de referencia que atiende de forma directa a una población aproximada de 220.000 habitantes de las áreas de Fuenlabrada, Humanes y Moraleja de Enmedio de la Comunidad Autónoma de Madrid.

## **3. Recogida de datos**

Los datos de los pacientes se extrajeron del sistema informático del Centro, y se recopilaron en una base de datos anonimizada y relacional diseñada en FileMaker Pro Advanced 13.0.1.

## **4. Variables estudiadas**

Los datos se agruparon de la siguiente manera:

- **Datos generales:** edad y sexo, CEA (ng/ml) y CA 19,9 (UI/ml), localización del tumor primario, resultados de las pruebas de imagen (TC torácico, TC abdomino-pélvico, RM hepática y PET), clasificación TNM, estado de KRAS nativo o mutado y número de ganglios linfáticos resecados y afectados.
- **Metástasis:** localización, tamaño, número y sincronidad de las mismas con el tumor primario, así como la resecabilidad al diagnóstico.
- **Resección hepática:** estrategia terapéutica realizada, número de segmentos resecados, necesidad o no de transfusión sanguínea perioperatoria, realización de embolización portal, tipo de resección hepática y la aplicación de RF

intraoperatoria.

- **Quimioterapia:** tipo de QT (post-colectomía, pre-hepatectomía, de intervalo o post-hepatectomía), los fármacos empleados y el número de ciclos aplicados.
- **Seguimiento postoperatorio:** margen de resección (R0/R1), histología hepática, complicaciones de la cirugía, mortalidad postoperatoria, estancia hospitalaria, aparición de recidivas hepáticas o extrahepáticas y su tratamiento, supervivencia libre de enfermedad, tiempo hasta el fracaso quirúrgico y supervivencia global.

## **5. Manejo preoperatorio**

Para el estudio de la enfermedad sistémica, en todos los pacientes se realizó un TC abdomino-pélvico. En 84 pacientes se realizó además un TC torácico. En 35 se hizo una RM para una mejor caracterización de las lesiones hepáticas y en 18 se llevó a cabo un PET para ayudar en el diagnóstico de lesiones dudosas y descartar enfermedad EH.

Setenta y seis de los 100 pacientes operados recibieron QT pre-hepatectomía (neoadyuvante), 59 de ellos fueron tratados con FOLFOX y 25 con FOLFIRI. Se emplearon Anticuerpos Monoclonales (Cetuximab y Bevacizumab) en 42 de los 76 pacientes.

Se evaluó la respuesta al tratamiento neoadyuvante mediante TC al finalizar el tratamiento o cada 3-6 ciclos en el caso de pacientes con elevada carga tumoral que requirieron QT de conversión prolongada. La respuesta radiológica se evaluó de acuerdo con los criterios RECIST <sup>(29)</sup>, con resultado de respuesta tumoral parcial o completa, estabilidad o progresión tumoral. Todos los pacientes fueron discutidos nuevamente en el CMT planteando cirugía según la extensión de la enfermedad y la respuesta a la QT.

## **6. Resecabilidad**

El CMT determinó la resecabilidad inicial de los pacientes en el momento del diagnóstico. De los 100 pacientes operados, 40 de ellos fueron considerados

inicialmente irresecables. Los criterios que se tuvieron en cuenta en nuestro centro para la definición de irresecabilidad inicial fueron el número, tamaño y localización (bilateral o próxima a estructuras vásculo-biliares principales); así como la presencia de enfermedad extrahepática y la valoración por parte del cirujano hepático sobre la posibilidad de resección radical.

En los pacientes considerados inicialmente *resecables* en los que el CMT consideró indicada la QT preoperatoria, el esquema habitual de tratamiento quimioterápico consistió en 4-6 ciclos de FOLFOX o FOLFIRI preoperatorios seguidos de 6-8 ciclos postoperatorios hasta completar un total de 12 ciclos.

Los pacientes considerados *inicialmente irresecables* recibieron QT prehepatectomía (de conversión), con el fin de reducir el tamaño tumoral. Los regímenes de QT empleados fueron FOLFOX o FOLFIRI. Los pacientes fueron evaluados periódicamente, normalmente cada 4-6 ciclos, planificándose la cirugía, en cuanto se consideró que las metástasis eran potencialmente resecables, entre 4 y 6 semanas después del último ciclo de QT.

Se consideró que los pacientes eran técnicamente resecables cuando se estimó que era posible llevar a cabo una resección quirúrgica que consiguiera márgenes negativos de todas las MH y de la enfermedad EH en caso de estar presente, dejando un remanente hepático suficiente, con un adecuado flujo vascular aferente y eferente, y un drenaje biliar adecuado.

El tamaño del futuro remanente hepático (FRH), fue el factor limitante más importante a la hora de determinar la posibilidad técnica de la resecabilidad. En nuestro centro, se consideró un FRH suficiente:

- Pacientes sanos que no hubieran recibido QT con más de 20% del volumen hepático inicial.
- Pacientes que hubieran recibido QT preoperatoria con 30%-40% del volumen.
- Pacientes cirróticos con más de 40% del volumen.

Desde el punto de vista oncológico, se consideraron irresecables aquellos pacientes que presentaron progresión de su enfermedad, durante el tratamiento quimioterápico preoperatorio, decidiéndose en ese momento el cambio de línea de QT para conseguir respuesta tumoral que permitiera replantear la cirugía.

La presencia de enfermedad EH pulmonar, aun siendo irresecable, no supuso una contraindicación para el tratamiento radical de la enfermedad tumoral abdominal (colorrectal y hepática), siempre y cuando se estimase un adecuado control de la enfermedad pulmonar a medio-largo plazo con la QT.

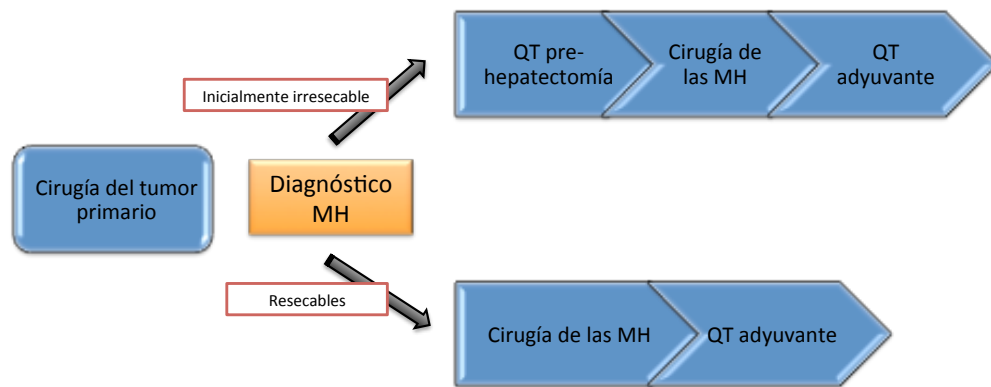
## **7. Tratamiento quirúrgico**

Para la nomenclatura de los segmentos hepáticos se ha utilizado la descrita por Couinaud <sup>(44)</sup>, para la extensión de las resecciones hepáticas la clasificación de Brisbane aprobada por el Comité Científico de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association en el año 2000 <sup>(45)</sup>.

La resección hepática se realizó en todos los pacientes con intención curativa. Se consideraron resecciones anatómicas aquellas que siguieron la anatomía hepática segmentaria de Couinaud. Las resecciones que no siguieron estrictamente la anatomía hepática fueron consideradas resecciones no anatómicas.

Se consideró como hepatectomía menor aquella que comprendía la resección de tres o menos segmentos hepáticos y hepatectomía mayor cuando la resección abarcó más de tres segmentos hepáticos.

Cuando las MH aparecieron más de 3 meses después del diagnóstico del tumor primario (**MH metacrónicas**) los pacientes fueron intervenidos directamente salvo que las MH fueran consideradas inicialmente irresecables, en cuyo caso se administró QT neoadyuvante pre-hepatectomía, como se ha descrito previamente (Figura 11).



**Figura 11.** Esquema de tratamiento de los pacientes con MH (metástasis hepáticas) Metacrónicas  
QT: quimioterapia

Si las metástasis hepáticas fueron simultáneas al tumor primario (**MH sincrónicas**) los pacientes recibieron QT neoadyuvante (de inducción o conversión), antes del tratamiento quirúrgico. Se siguieron tres estrategias de tratamiento quirúrgico (Figura 12):

- A) **Resección Diferida:** cirugía del tumor primario y en un segundo tiempo cirugía de las MH.
- B) **Resección Simultánea:** cirugía del tumor primario y de las MH en el mismo acto quirúrgico.
- C) **Estrategia Inversa:** cirugía de las MH y en un segundo tiempo cirugía del tumor primario.



**Figura 12.** Esquema de tratamiento de los pacientes con MH (metástasis hepáticas) Sincrónicas

QT: quimioterapia

RT: radioterapia

\* QT opcional/no indicada en todos los pacientes

En la **Resección Diferida**, la mayoría de pacientes recibieron QT previa a la resección del tumor primario. Posteriormente, se decidió en el CMT si el paciente precisaba o no QT entre la cirugía del tumor primario y la cirugía de las MH (QT pre-hepatectomía o de intervalo), lo cual dependió de factores del propio paciente y de la carga tumoral hepática. Tras la resección de las MH se completó el tratamiento quimioterápico (QT post-hepatectomía o adyuvante), salvo contraindicación.

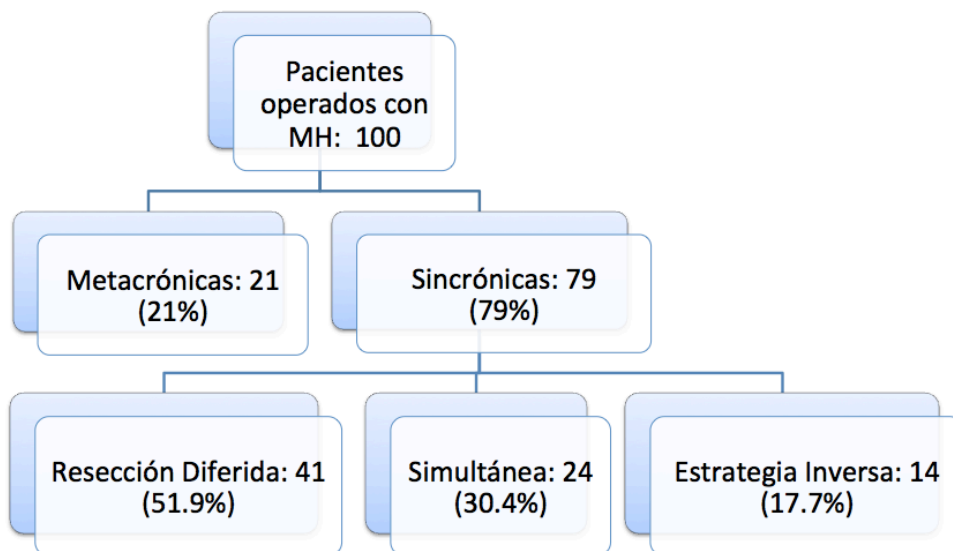
En la **Resección Simultánea**, la mayoría de pacientes recibieron QT pre-hepatectomía (neoadyuvante). Posteriormente, se realizó la cirugía del tumor primario y de las MH en un mismo acto quirúrgico seguido de QT post-hepatectomía (adyuvante), salvo contraindicación.

En la **Estrategia Inversa** todos los pacientes recibieron entre 4-6 ciclos QT pre-hepatectomía (neoadyuvante) y posteriormente se procedió a la cirugía hepática. En los pacientes con tumores de localización rectal con indicación de radioterapia,



habitualmente ésta se administró después de la cirugía hepática. La cirugía del tumor primario se llevó a cabo tras la recuperación del paciente, habitualmente a las 4-6 semanas. Una vez resecado el tumor primario, se continuó el tratamiento QT hasta completar los 12 ciclos perioperatorios.

El tipo de tratamiento quirúrgico empleado dependió de diversos factores, como la sintomatología, localización o el estadio del tumor primario y la dificultad prevista de la resección hepática (Figura 13).



**Figura 13.** Estrategia de tratamiento en los pacientes operados de MH (metástasis hepáticas)

En los pacientes en los que no fue posible la resección de todas las MH, ya fuera por su localización o por intentar preservar parénquima hepático, se empleó la RF intraoperatoria. Para ello se utilizó una aguja-electrodo de Leveen® tipo "paraguas", con bola de quemado de entre 2 y 5 cm. Se reservó el empleo de esta técnica para lesiones menores de 3 cm.

Cuando el cálculo del volumen del FRH se consideró insuficiente, se recurrió a la Embolización Portal. Ésta se realizó de forma percutánea (preoperatoria o

postoperatoria) por el equipo de Radiología Intervencionista o de forma intraoperatoria por el cirujano mediante inyección de alcohol puro en la rama portal que se deseaba ocluir previa ligadura proximal al punto de inyección.

En pacientes con afectación hepática bilateral en los que la erradicación de la enfermedad hepática en un solo tiempo no fue posible, se realizó la hepatectomía en dos tiempos. En la mayoría de los casos, durante la primera intervención se llevó a cabo la resección del tumor primario junto con la resección de todas las MH del FRH, evitando la disección del pedículo hepático así como la movilización del resto del hígado. Tras dejar un margen de 4 a 8 semanas para conseguir una adecuada regeneración hepática, se realizó el segundo tiempo, que incluyó los segmentos hepáticos con mayor carga tumoral que no habían sido tratados durante la primera cirugía.

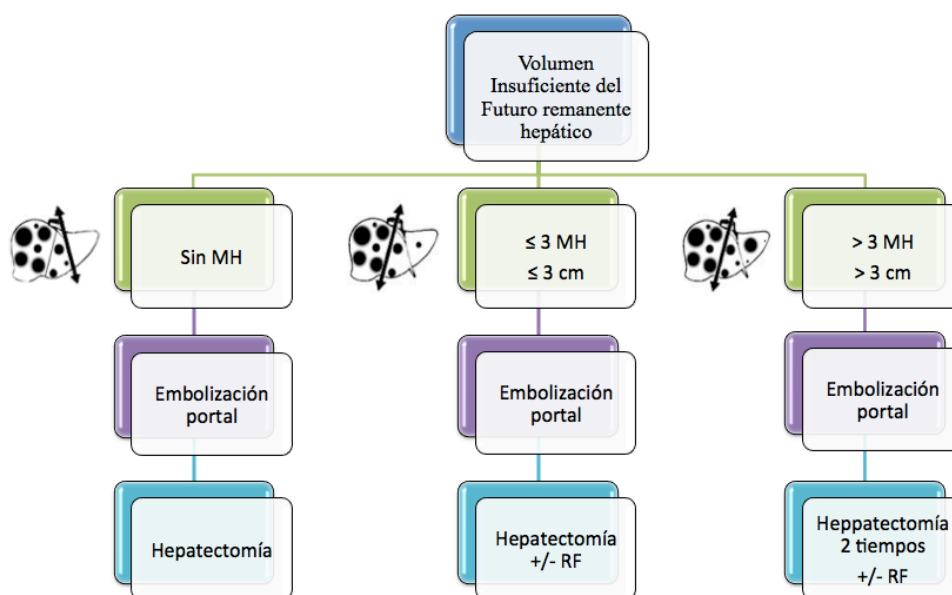
En los pacientes con elevada carga tumoral y con alta probabilidad de progresión entre los dos tiempos quirúrgicos, se empleó la variante de la hepatectomía en dos tiempos denominada ALPPS.

Los pacientes con metástasis hepáticas de difícil resección, que tienen afectación hepática bilateral o con una estimación del volumen del FRH insuficiente, precisan una planificación cuidadosa de su tratamiento.

Los pacientes sin MH en el FRH precisarán la realización de una embolización portal previa antes de proceder con la hepatectomía (Figura 14).

Los pacientes con baja carga tumoral en el FRH (tres o menos MH con un tamaño igual o inferior a 3 cm), en ocasiones, además de la embolización portal, requerirán el empleo de RF intraoperatoria para el tratamiento de las lesiones con el fin de poder preservar mayor parénquima funcional.

Los pacientes con elevada carga tumoral hepática en el FRH (más de 3 MH de más de 3 cm), van a precisar una hepatectomía en dos tiempos, ya sea precedida de embolización portal o con la realización de una ligadura portal intraoperatoria durante el primer tiempo hepático, precisando habitualmente el empleo de RF.



**Figura 14.** Tratamiento quirúrgico de pacientes con MH (metástasis hepáticas) sincrónicas y volumen insuficiente del FRH (futuro remanente hepático)  
RF: radiofrecuencia

## 8. Protocolo quirúrgico

Los pacientes ingresaron el día anterior a la cirugía, cumpliendo un ayuno de 8 horas previo a la intervención. La anestesia fue general en todos los pacientes, y en la mayoría, a criterio del anestesista, se procedió a la colocación de un catéter epidural para la administración de analgesia intra y postoperatoria.

La resección de las MH se realizó por vía laparoscópica únicamente en 2 pacientes, el resto fueron sometidos a cirugía abierta mediante incisión subcostal bilateral, aunque en algunos casos se empleó la laparotomía media o la incisión en “J”.

Con el fin de detectar enfermedad peritoneal inesperada se procedió a la exploración minuciosa de la cavidad abdominal al inicio de la cirugía.

La ecografía intraoperatoria hepática se empleó de rutina en todos los pacientes excepto en los dos pacientes operados por laparoscopia.

En 35 de los pacientes fue necesaria la oclusión vascular aferente (portal/arterial) o eferente (venas suprahepáticas/vena cava) durante la cirugía. Los clampajes realizados fueron los siguientes:

- Pedicular (maniobra de Pringle), en la que se ocluyó con un torniquete todo el pedículo hepático, incluyendo la vena porta, la arteria hepática propia y la vía biliar. En el clampaje continuo no se superó en ningún caso el tiempo recomendado de 1 hora. En el clampaje intermitente se empleó en pacientes con hígado macroscópicamente alterado por la QT o en pacientes cirróticos.

- Selectivo, en el que se ocluyeron de forma individualizada los elementos venosos y arteriales de los segmentos o sectores a través de los cuales se realizó la transección hepática, acompañado o no de la oclusión de la vena suprahepática de drenaje correspondiente

- Exclusión vascular total, donde se ocluyó de forma simultánea el pedículo hepático en bloque, la vena cava infrahepática y la suprahepática. Este tipo de clampaje se empleó en 5 pacientes, uno de ellos precisando además la colocación de una prótesis de cava por la necesidad de resección de la misma al presentar una infiltración extensa a nivel del segmento 1.

La resección hepática se llevó a cabo en la mayoría de los casos empleando el disector ultrasónico (CUSA - Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) en combinación con un sistema ultrasónico de sellado (bisturí harmónico) para vasos o conductos biliares de < 5 mm. Para las estructuras vasculares de mayor tamaño se emplearon ligaduras, suturas o grapadoras mecánicas vasculares. En caso de MH de pequeño tamaño alejadas de estructuras vasculares se empleó la técnica clásica de *kellyclasia*, consistente en el aplastamiento del parénquima hepático con una pinza de hemostasia.

La hemostasia en la superficie de transección hepática se llevó a cabo mediante el empleo del gas argón y en algunos casos con la aplicación de sustancias o dispositivos hemostáticos. En todas las hepatectomía mayores se colocó al menos un drenaje intraabdominal.

Según la extensión de la hepatectomía o a criterio del anestesista y del cirujano, los pacientes fueron trasladados bien a la Unidad de Reanimación o bien a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde permanecieron entre 24-48 horas, según su evolución.

## **9. Complicaciones**

Se registraron todas las complicaciones detectadas durante los primeros 90 días del postoperatorio y se estratificaron según la clasificación de Clavien-Dindo <sup>(38)</sup>.

Para las complicaciones propias de la cirugía hepática, se usaron las definiciones establecidas por el grupo de estudio internacional de cirugía hepática (*International Study Group of Liver Surgery*, ISGLS) sobre fuga biliar <sup>(46)</sup>, insuficiencia hepática <sup>(47)</sup> y hemorragia <sup>(48)</sup>. Además se registraron las complicaciones relacionadas con las colecciones intraabdominales infectadas o no.

## **10. Análisis histopatológico**

El análisis histopatológico del tejido extirpado se llevó a cabo por el Servicio de Anatomía Patológica.

Se registró la información sobre el tumor primario, el subtipo histológico de tumor, el estadio TNM, y en algunos casos la determinación (si no se había hecho de forma preoperatoria) del estado mutacional de KRAS. Actualmente el KRAS se determina de forma rutinaria en todos los pacientes con CCR estadio IV, pero en nuestra serie se llevó a cabo solo en el 55% de los pacientes, que corresponden a los pacientes operados en los últimos 5 años. Su determinación sirvió de guía en el empleo de anticuerpos monoclonales durante la QT preoperatoria.

Se determinó el índice ganglionar (cociente ganglios afectados respecto a los ganglios resecados) del tumor primario, dividiéndose los pacientes en dos grupos según tuvieran un índice o ratio ganglionar (RG)  $\leq 0.4$  (88 pacientes) e RG  $> 0.4$  (12 pacientes).

Se registraron los siguientes parámetros de las MH: número, tamaño y margen microscópico. Se definió como R1 la presencia de células tumorales a menos de 1 mm del margen de resección y R0 si la distancia entre las células tumorales y el margen era mayor de 1 mm, de acuerdo con otras series <sup>(49)</sup>. También se registraron las alteraciones histológicas del hígado no tumoral.

### **11. Seguimiento**

En todos los pacientes se realizó un seguimiento coordinado por los Servicios de Oncología y Cirugía, llevándose a cabo la primera visita en Consultas Externas al mes de la intervención, con un intervalo posterior de 3 meses durante los primeros dos años, cada 6 meses durante el tercer año, y posteriormente de forma anual. Durante estas revisiones se valoró la evolución clínica del paciente, así como la evolución los controles analíticos (función hepática y marcadores tumorales) y de imagen (TC TAP). Estos se realizaron cada 3 meses durante el primer año, bianual durante el siguiente y anual después del tercer año. Además se hicieron las colonoscopias correspondientes según el protocolo de seguimiento de nuestro centro. En caso de aparición de síntomas de alarma o elevación de marcadores tumorales, se adelantó la realización del TC-TAP. En pacientes con lesiones dudosas no caracterizables por TC se empleó la RM y en ocasiones el PET, sobre todo en casos de duda sobre afectación extrahepática.

Todos los pacientes con recidiva se discutieron de nuevo en el CMT, decidiéndose su manejo ulterior.

El seguimiento mínimo de los pacientes incluidos en este estudio fue de 12 meses desde la resección hepática. Para el cálculo de la Supervivencia Global (SG), se definió el periodo de seguimiento como el comprendido desde la fecha de la cirugía de las MH hasta la fecha de fallecimiento del paciente debido al cáncer o la fecha de fin de seguimiento/últimas noticias (fecha de última revisión en consulta). En esta serie dos pacientes se perdieron durante el seguimiento y un tercero falleció por una causa distinta al CCR.

También se valoró la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), es decir, el periodo comprendido desde la resección quirúrgica de las MH hasta la aparición de la primera recidiva de la enfermedad tumoral, ya fuera hepática o EH.

Se analizó la supervivencia de los pacientes desde la cirugía de las MH hasta la aparición de una recidiva considerada irresecable, denominándose Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico (TFQ), de acuerdo con lo publicado por Oba <sup>(43)</sup>.

## **12. Pronóstico – Escala de Fong**

Se llevó a cabo en todos los pacientes el cálculo del índice pronóstico de Fong <sup>(40)</sup>, que otorga un punto a cada uno de los 5 criterios preoperatorios que conforman el índice. Los pacientes fueron luego clasificados en dos grupos: Fong bajo (1 a 3 puntos) y Fong alto (4 ó 5 puntos). Se utilizó otra clasificación en tres grupos (Fong bajo: 1-2, Fong intermedio: 3, Fong alto: 4-5), para la valoración de los pacientes.

## **13. Análisis estadístico**

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  del 0.05. Consideramos los valores de probabilidad “ $p$ ” como estadísticamente significativos si  $p < 0.05$ .

**Variables cuantitativas.** Se describen mediante el cálculo de una medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación estándar [DE] o rango intercuartílico [RIC]) con un intervalo de confianza del 95%. La Me [RIC] se ha utilizado en aquellas variables que no siguen una distribución normal, lo que se valoró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente.

**Variables cualitativas.** Se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes.

Las variables cualitativas han sido comparadas con la prueba  $\chi^2$  de Pearson o con la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplen las condiciones de aplicación (valores esperados en las celdas menores de cinco).

**Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier.** Para el cálculo del impacto sobre la supervivencia de cada una de las variables se empleó el método de Kaplan-Meier. Para calcular el significado estadístico de la supervivencia y comparar curvas de supervivencia se empleó el método Log Rank. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento con respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo.

**Análisis multivariable / Modelo de regresión múltiple.** Se ha llevado a cabo un modelo de regresión múltiple de supervivencia de Cox. Para ello se han introducido en los modelos de regresión las diferentes covariables para el estudio de los fenómenos de confusión e interacción. Se han calculado las razones de riesgo (hazard ratio: HR), ajustando la supervivencia por las diferentes covariables.

Las covariables incluidas en el modelo fueron aquellas significativas en el análisis univariable ( $p < 0.05$ ) o aquellas clínicamente relevantes con una  $p < 0.20$  en el análisis univariable.

**Estadística.** El trabajo estadístico ha sido realizado con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20.0 para Windows.

#### **14. Limitaciones**

La principal limitación de este estudio es que se trata de un análisis retrospectivo. Aunque la mayor parte los datos fueron recogidos de forma prospectiva durante la realización del estudio, su carácter retrospectivo puede haber producido algunos sesgos por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de siete años de recogida de datos.



Otra limitación del estudio es su tamaño muestral que, aunque es similar a otras series publicadas, es pequeño para garantizar la validez de sus hallazgos en algunos aspectos concretos como son: el valor pronóstico de la localización del tumor primario, la quimioterapia en pacientes con MH metacrónicas o el impacto de la localización de la enfermedad extrahepática en la supervivencia.

## **V. RESULTADOS**



## 1. Datos generales y del tumor primario

La media [DE] de edad de los pacientes fue de 62.2 años [10.9].

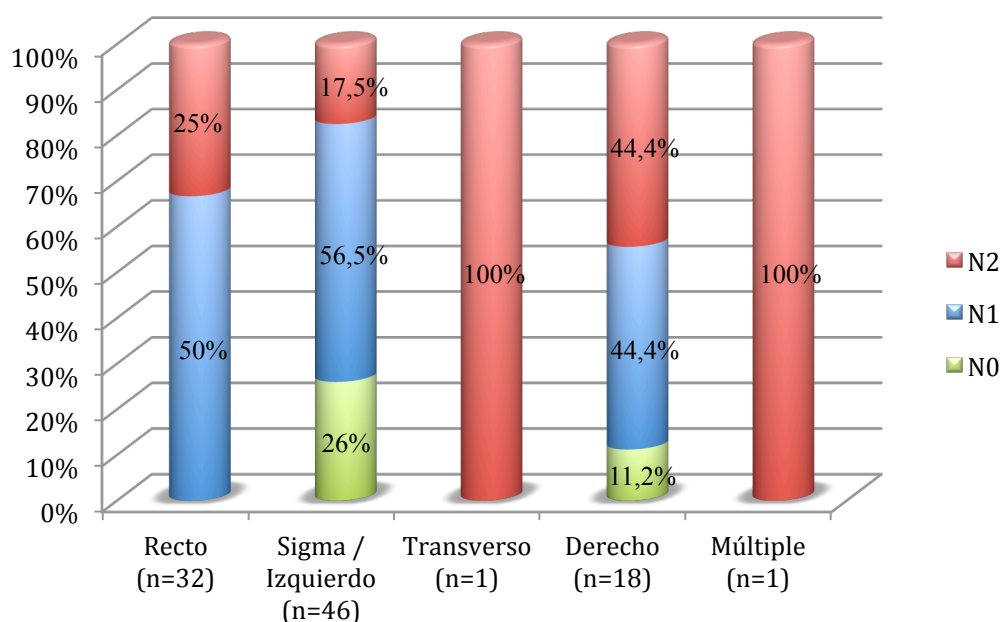
La mayoría de los pacientes estudiados fueron varones (67%). Las localizaciones más frecuentes en ambos sexos fueron sigma (47%), recto (23%) y colon derecho (19%). La distribución de las localizaciones según el sexo se expone en la Tabla 2.

Localización tumor primario	Hombre	Mujer
Recto	21 (65.6%)	11 (34.4%)
Sigma / izquierdo	30 (63.8%)	17 (36.2%)
Transverso	1 (100%)	0
Derecho	14 (73.7%)	5 (26.3%)
Múltiple	1 (100%)	0

**Tabla 2.** Distribución de la localización del tumor primario según el sexo

En cuanto al grado de infiltración de la pared intestinal del tumor primario (T), la mayor parte de los pacientes fueron T3 o T4 (67.3% y 21.4%, respectivamente).

La afectación ganglionar (N) fue positiva en la mayoría de los casos (N0 22.4%; N1 51% y N2 26.5%). La localización del tumor primario con mayor tendencia a tener afectados los ganglios fue el colon derecho. La distribución de la afectación ganglionar según la localización del tumor primario se encuentra resumida en la Figura 15.



**Figura 15.** Distribución de la afectación ganglionar (N) según la localización anatómica del tumor primario

El número y tamaño de las MH fue distinto según la localización del tumor primario, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (ES). La distribución del número y tamaño de las MH según la localización del tumor primario se detalla en la Tabla 3.

Localización	Nº MH	Tamaño MH (mm)
Recto	3	25
Sigma / Izquierdo	3	30
Transverso	11	40
Derecho	1	18
Múltiple	10	48

**Tabla 3.** Distribución del número y tamaño de las MH (metástasis hepáticas) según la localización del tumor primario

Las metástasis metacrónicas fueron más frecuentes cuando el tumor primario estaba localizado en colon derecho (42.9%). Este valor fue ES ( $p=0.004$ ) respecto al resto de localizaciones (12.7%).

### 1.1. KRAS

Se llevó a cabo la determinación del estado mutacional del KRAS en 55 de los 100 pacientes operados. De estos 55 pacientes, 30 fueron KRAS nativo y 25 KRAS mutado.

No se encontraron diferencias ES en la distribución de las variables cuantitativas entre ambos grupos a excepción de la estancia hospitalaria, donde la mediana de días de estancia fue de 7.5 [RIC 5] en los pacientes con KRAS nativo frente a 15 [RIC 17] en los KRAS mutado ( $p=0.003$ ). Las diferencias en cuanto a la extensión de la hepatectomía y la incidencia de complicaciones postoperatorias entre ambos grupos de KRAS no fueron estadísticamente significativas.

Tampoco se encontraron diferencias ES en relación con la localización o el estadio del tumor primario, ni con la localización, tamaño o número de las MH. La resecabilidad inicial fue similar en ambos grupos, al igual que la estrategia quirúrgica empleada.

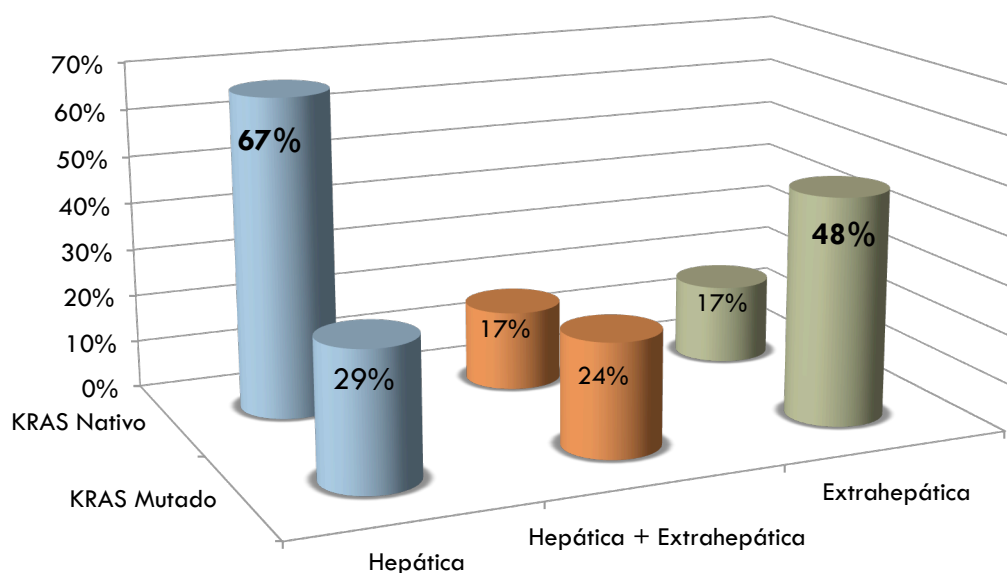
Los pacientes con KRAS mutado presentaron una mayor tasa de afectación microscópica del margen de resección hepático (R1 60%), valor estadísticamente significativo respecto al grupo de KRAS nativo (31%,  $p=0.033$ ), sin que hubiera diferencias en cuanto al tipo de resección hepática llevada a cabo, que fue similar en ambos grupos.

Cuando se analizaron de forma exclusiva los pacientes con resecciones combinadas (anatómicas con no anatómicas,  $n=27$ ), la tasa de R1 fue muy superior (88.9%) en los pacientes KRAS mutado que en los KRAS nativo (25%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.013$ , test exacto de Fisher).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la QT administrada.

El 84% de los pacientes con KRAS mutado presentaron recidiva de su enfermedad, frente al 60% de los pacientes KRAS nativo, valor que no llegó a alcanzar la significación estadística. La recidiva a nivel EH fue más frecuente en el grupo de

KRAS mutado, mientras que el grupo de KRAS nativo presentó con más frecuencia recidiva hepática,  $p=0.019$  (Figura 16).



**Figura 16.** Tipo de recidiva según el estado mutacional del KRAS

## 1.2. Índice ganglionar

No existieron diferencias ES en la edad, sexo, localización del tumor primario o estado mutacional del KRAS entre los pacientes según el índice o ratio ganglionar del tumor primario (RG; ganglios afectados/ganglios resecaados). Sin embargo, respecto a la localización del tumor primario, cabe destacar que en los pacientes con  $RG > 0.4$  no hubo ningún paciente cuyo tumor se encontrase en el colon derecho, mientras que en el grupo de  $RG \leq 0.4$  el 21.6% de los pacientes tenían dicha localización, aunque esta diferencia no fue ES.

No se encontraron diferencias ES en relación a la sincronidad de las MH, aunque en el grupo de  $RG > 0.4$  el 91.7% de los pacientes tenían MH sincrónicas frente al 77.3% del grupo de  $RG \leq 0.4$ .

Tampoco se observaron diferencias ES en relación al número y tamaño de las MH, aunque en el grupo de  $RG \leq 0.4$  la mediana de tamaño de las MH fue de 25mm frente a 35mm en el grupo de  $RG > 0.4$ .

Si existieron diferencias en relación con el margen de resección, evidenciando una tasa de afectación de dicho margen (R1) claramente más alta en los pacientes con  $RG > 0.4$  (72.7%), respecto a los pacientes con  $RG \leq 0.4$  (37.3%) ( $p=0.028$ ).

No se encontraron diferencias ES en relación a las complicaciones postoperatorias, enfermedad EH o presencia de recidiva, que presentaron valores más altos en los pacientes con  $RG > 0.4$ .



## 2. Metástasis

### 2.1. Sincronicidad

En 79 casos las MH fueron diagnosticadas junto con el tumor primario (sincrónicas) y en los 21 restantes éstas se diagnosticaron posteriormente (metacrónicas). Las diferencias en cuanto a las características clínicas entre ambos grupos de pacientes se presentan en la Tabla 4.

	MH Metacrónicas	MH Sincrónicas	<i>p</i>
<b>Número pacientes</b>	21 pacientes	79 pacientes	
<b>Edad [DE]</b>	66.5 años	61 años	<i>0.044</i>
<b>Localización en colon derecho</b>	42.9%	12.7%	<i>0.004</i>
<b>Localización en recto</b>	19%	35.4%	<i>&gt;0.05</i>
<b>&gt; de 3 MH</b>	9.5%	43%	<i>0.004</i>
<b>MH bilaterales</b>	9.5%	60.8%	<i>0.000</i>
<b>Irresecabilidad inicial</b>	14.3%	46.8%	<i>0.007</i>

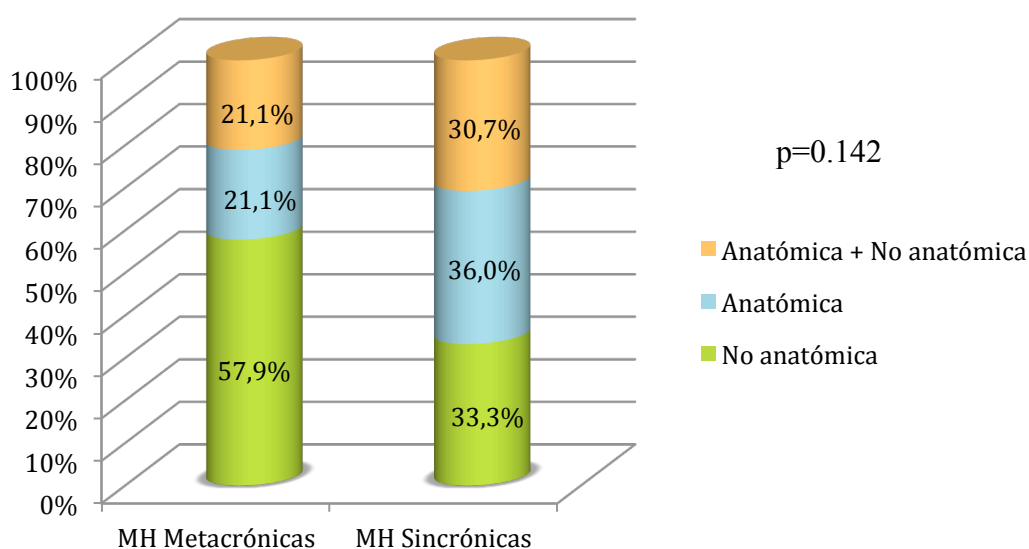
**Tabla 4.** Características de las MH (metástasis hepáticas) sincrónicas y metacrónicas

[DE]: desviación estándar de 10.7 para ambos grupos

No se encontraron diferencias ES en relación con el estado mutacional del KRAS. Tampoco se observaron diferencias ES en relación con el tamaño de las MH, con una mediana de 26mm [RIC 30] en sincrónicas frente a 20mm [RIC 25] en metacrónicas.

La mayoría de pacientes con MH metacrónicas precisaron únicamente una hepatectomía menor (89.5%), mientras que en los sincrónicos el 45.5% precisó una hepatectomía mayor ( $p=0.005$ ). Ningún paciente del grupo de metacrónicos precisó la realización de embolización portal, hepatectomía en dos tiempos o el empleo intraoperatorio de RF.

La distribución del tipo de resección hepática en función de la distribución en el tiempo de las MH se presenta en la Figura 17.



**Figura 17.** Distribución del tipo de resección hepática en pacientes con MH (metástasis hepáticas) metacrónicas y sincrónicas

No hubo diferencias ES en cuanto al margen de resección (R0), que fue del 57.9% en metacrónicas y del 58.7% en sincrónicas.

## 2.2. Número

La mediana de número de MH fue de 2.5 [RIC 5]. Se llevó a cabo el análisis comparativo de los pacientes estratificándolos según tuvieran 3 o menos MH (64 pacientes), o más de 3 MH (36 pacientes).

No existieron diferencias ES entre ambos grupos en relación con la edad, el sexo o las variables del tumor primario (localización, estadio TNM, índice ganglionar o KRAS). Las variables que fueron significativas respecto al número de metástasis hepáticas quedan reflejadas en la Tabla 5.

	$\leq 3$ MH	$> 3$ MH	<i>p</i>
<b>Tamaño MH</b>	20 mm	36 mm	<i>0.003</i>
<b>MH bilaterales</b>	23.4%	97.2%	<i>0.000</i>
<b>Irresecabilidad inicial</b>	17.2%	80%	<i>0.000</i>
<b>RF intraoperatoria</b>	9.4%	55.6%	<i>0.000</i>
<b>Resecciones No anatómicas aisladas</b>	18.8%	48.8%	<i>0.017</i>

**Tabla 5.** Variables significativas respecto al número de MH (metástasis hepáticas)

La mayoría de pacientes con  $\leq 3$  MH precisaron únicamente una hepatectomía menor (85.5%), mientras que el 82.4% de los pacientes con  $> 3$  MH precisaron una hepatectomía mayor ( $p=0.000$ ). Se llevó a cabo una embolización portal en el 36.1% de los pacientes con  $> 3$  MH, mientras que en el grupo de pacientes con  $\leq 3$  MH se realizó en un solo paciente ( $p=0.000$ ).

No hubo diferencias significativas cuanto a la radicalidad de la resección (R0) ni en relación con las complicaciones postoperatorias.

### 2.3. Tamaño

La mediana del tamaño de MH fue de 25.5 mm [RIC 27]. Se clasificaron según las MH tuvieran 3 cm o menos (58 pacientes), o más de 3 cm (42 pacientes).

Los pacientes con MH de  $> 3$  cm fueron con más frecuencia hombres (83.3%) que en el grupo de MH de  $\leq 3$  cm, donde el 55.2% lo eran, siendo esta diferencia ES ( $p=0.003$ ). No existieron diferencias ES entre ambos grupos en relación con la edad, localización del tumor primario, el estadio TNM, el índice ganglionar o el KRAS.

La mayoría de los pacientes con MH de  $> 3$  cm tuvieron una distribución bilateral de las metástasis (64.3%), mientras que tan solo un 39.7% de los pacientes con MH de  $\leq 3$  cm la tuvieron ( $p=0.015$ ). Esta distribución bilobar en los pacientes con MH  $> 3$  cm supuso que el 59.5% fueran considerados inicialmente irresecables frente al 25.9% en el grupo de MH de  $\leq 3$  cm ( $p=0.001$ ).

El 80.4% de pacientes con MH de  $\leq 3$  cm precisaron únicamente una hepatectomía menor, mientras que en los pacientes con MH de  $> 3$  cm, un 65% precisaron una hepatectomía mayor ( $p=0.000$ ). El empleo de RF durante la hepatectomía se realizó en el 38.1% de los pacientes con MH  $> 3$  cm, frente al 17.2% de los pacientes con MH de  $\leq 3$  cm.

En los pacientes con MH de  $\leq 3$  cm fueron más frecuente las resecciones no anatómicas (53.6%) que en los pacientes con MH de  $> 3$  cm, donde el 84.2% de los pacientes tuvieron una resección anatómica (combinada o no con resecciones no anatómicas), siendo esta diferencia ES ( $p=0.001$ ).

En cuanto a la radicalidad de la resección (R0) no existieron diferencias significativas entre ambos grupos. La tasa de complicaciones tras la hepatectomía fue mayor en los pacientes con MH de  $> 3$  cm.

## 2.4. Localización

Se agruparon los pacientes según las MH tuvieran una localización unilateral (n=50) o bilateral (n=50).

No se encontraron diferencias ES entre ambos grupos en relación con la edad, el sexo o las variables del tumor primario (localización, estadio TNM, índice ganglionar o KRAS).

La localización bilateral de las MH se asoció a un mayor número y tamaño de las mismas, tal como se ha descrito en los correspondientes apartados. Esta distribución bilobar de las MH determinó que el 66% fueran considerados inicialmente irresecables frente al 14% en el grupo de MH unilaterales ( $p=0.000$ ).

La mayoría de pacientes con MH unilaterales precisaron únicamente una hepatectomía menor (91.7%), mientras que en los pacientes con MH bilaterales, un 68.8% precisaron una hepatectomía mayor ( $p=0.000$ ). El empleo de RF durante la hepatectomía se realizó en el 50% de los pacientes con MH bilaterales frente al 2% en los pacientes con MH unilaterales ( $p=0.000$ ).

En los pacientes con MH unilaterales fueron más frecuente las resecciones no anatómicas (50%) que en los pacientes con MH bilaterales, donde el 73.9% de los pacientes tuvieron una resección anatómica (combinada o no con resecciones no anatómicas), siendo esta diferencia ES ( $p=0.005$ ). Las complicaciones postoperatorias fueron más frecuentes en los pacientes con MH bilaterales.

### 3. Resecabilidad

EL 40% de los pacientes fueron considerados inicialmente irresecables. La causa principal de irresecabilidad de estos pacientes se presenta en la Tabla 6.

Causa principal	Casos	%
Número de MH	18	45%
Tamaño de MH	2	5%
Localización de MH	8	20%
Enfermedad Extrahepática	10	25%
Otros	2	5%

**Tabla 6.** Causa principal de irresecabilidad

MH: Metástasis Hepáticas

La localización bilateral, la proximidad a estructuras vasculares principales y el número de MH fueron las razones para la irresecabilidad, estando presentes entre el 72.5%-80%.

Los pacientes inicialmente irresecables presentaron más MH (72.5% vs. 11.7% con > 3 MH), de mayor tamaño (62.5% vs. 28.3% con > 3 cm) y con una distribución bilateral más frecuente (82.5% vs. 28.3%), que los pacientes resecables.

El 92.5% de los pacientes irresecables tuvieron una presentación sincrónica de las MH, siendo esta diferencia ES respecto a los resecables ( $p=0.007$ ).

Las resecciones no anatómicas fueron más frecuentes en los pacientes resecables (50%) que en los inicialmente irresecables (19.4%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.012$ ). Además, la mayoría de estos pacientes precisaron una hepatectomía mayor (73.7%), el empleo de RF intraoperatoria (55%) y embolización portal (32.5%), respecto al grupo de pacientes resecables (diferencias ES,  $p=0.000$ ). No hubo diferencias ES entre ambos grupos en relación con las complicaciones postoperatorias o la gravedad de las mismas.

Todos los pacientes inicialmente irresecables recibieron QT pre-hepatectomía, mientras que sólo el 60% de los pacientes resecables lo hicieron ( $p=0.000$ ). Además estos pacientes precisaron con más frecuencia (77.5%) más de una línea de QT perioperatoria y más de 12 ciclos (45%) que los pacientes resecables ( $p=0.001$  y  $p=0.037$ ).

El CEA, tanto al diagnóstico como pre-hepatectomía, y el CA19.9 al diagnóstico se encontraron elevados con más frecuencia en el grupo de pacientes inicialmente irresecables, con diferencias ES. Además estos pacientes recidivaron con más frecuencia (82.5%) que los resecables ( $p=0.004$ ). Estos pacientes tuvieron con más frecuencia enfermedad EH (70%) que en el grupo de pacientes resecables (41.7%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.005$ ).

### 3.1. Escala de irresecabilidad

Dada la importancia de definir con claridad los criterios de resecabilidad para ofrecer un tratamiento onco-quirúrgico óptimo a los pacientes con CCR estadio IV <sup>(25)</sup>, se revisaron todas las variables de esta serie con objeto de obtener un modelo de puntuación que permita discriminar cuales son los pacientes que presentan un número de complicaciones postoperatorias muy elevado o en los que la supervivencia tras la resección de la enfermedad metastásica es similar o menor a la esperada con un tratamiento paliativo. Se intentó de esta manera determinar si existió un subgrupo de pacientes en esta serie que no se beneficiasen del tratamiento quirúrgico empleado.

Se otorgó un valor numérico ponderado a las diferentes variables de este trabajo y tras múltiples combinaciones se encontró que las que mejor definían al grupo de pacientes con mayor número de complicaciones o peor pronóstico eran las expuestas en la Tabla 7.

Estableciéndose el punto de corte en 10 puntos, se obtiene un grupo de pacientes ( $n=14$ ) que podrían considerarse inicialmente de alto riesgo quirúrgico y que a priori podrían no beneficiarse de la cirugía.

Factor		Puntuación
Número	$\leq 3$ MH	1
	$> 3$ MH	2
Tamaño	$\leq 3$ cm	1
	$> 3$ cm	2
Localización	Unilateral	0
	Bilateral	2
CEA Diagnóstico	$\leq 60$ ng/ml	0
	$> 60$ ng/ml	1
ILE ente primario y MH	$\leq 12$ meses	2
	$> 12$ meses	0
Enfermedad Extra-hepática diagnóstico	No	0
	Sí	2
Localización Enfermedad Extrahepática	Grupo 1*	0
	Grupo 2**	2

**Tabla 7.** Escala de irresecabilidad obtenida

\* Grupo 1: peritoneo, ganglios abdominales, ovario, recidiva local del primario

\*\* Grupo 2: pulmón, cerebro, hueso

MH: Metástasis Hepáticas

ILE: Intervalo Libre de Enfermedad

Se encontraron diferencias ES ( $p=0.002$ ) en relación a las complicaciones postoperatorias, que fueron más frecuentes en el grupo de 10 o más puntos (85.7%) frente al grupo de menos de 10 puntos (41.9%). La diferencia radicó principalmente en las complicaciones menores (grado I-IIIa), ya que el porcentaje de complicaciones mayores (grado IIIb-IV) fue similar en ambos grupos.

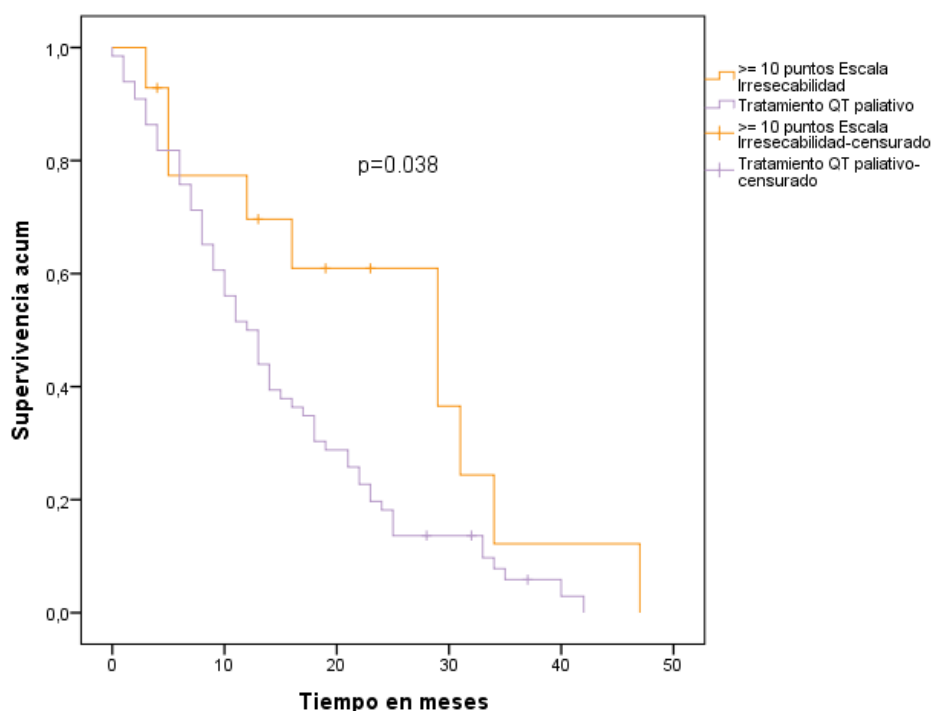
No se observaron diferencias en relación con la recidiva tumoral, siendo mayor en el grupo de pacientes con 10 o más puntos (78.6% frente a 64% en el grupo de menos de 10 puntos), sin que esta diferencia alcanzase la significación estadística.

De acuerdo a los criterios de irresecabilidad propuestos, los pacientes con 10 o más puntos tuvieron una SG significativamente inferior (47% vs 0% a los 5 años) ( $p=0.000$ ).



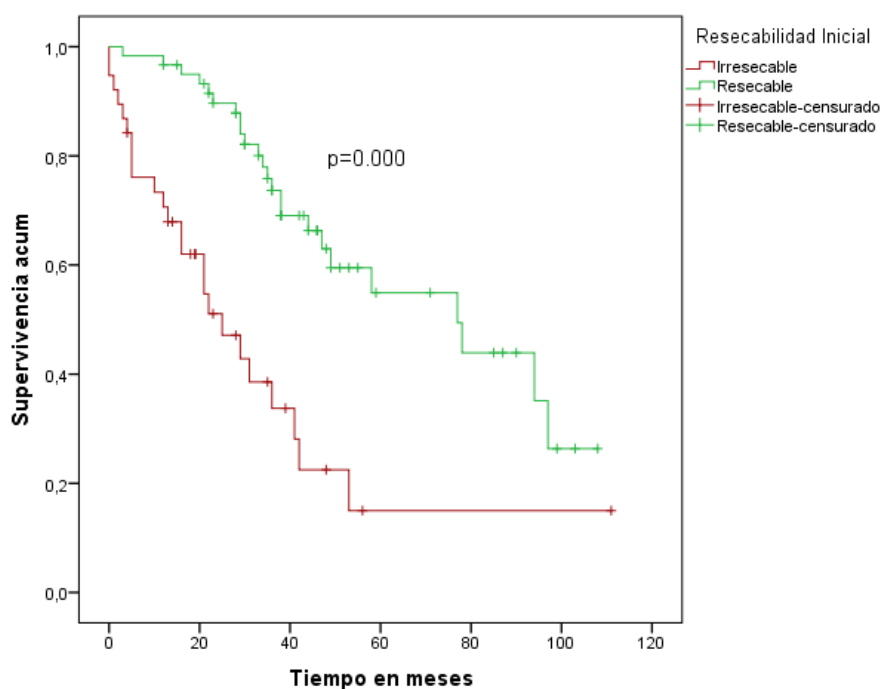
Tras comparar este subgrupo de pacientes ( $\geq 10$  puntos) con los pacientes no operados (tratados con QT paliativa) y sin enfermedad EH extensa ( $n=26$ ), se observó que aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0.111$ ), la supervivencia de los pacientes operados fue mayor (mediana 29 meses vs 13 meses).

Sin embargo, al incluir en el análisis la totalidad de los pacientes no operados y tratados con QT paliativa ( $n=70$ ), independientemente de la presencia de enfermedad EH extensa, se observó que las diferencias alcanzaron la significación estadística, con una mediana de supervivencia de 29 meses en el grupo de pacientes operados vs a 12 meses en el grupo de pacientes no operados. Las curvas de SG de estos dos grupos se muestran en la Figura 18.



**Figura 18.** Curvas de SG en los pacientes con 10 o más puntos según la escala obtenida de irresecabilidad y pacientes con tratamiento quimioterápico paliativo ( $n=70$ )  
SG: Supervivencia global

Los pacientes operados que fueron considerados inicialmente irresecables tuvieron una SG claramente menor que aquellos que se consideraron resecables de entrada (62.1% vs 15.5% a los 5 años) (Figura 19).



**Figura 19.** Curvas de SG en los pacientes inicialmente resecables e irresecables  
SG: Supervivencia global

El TFQ y la SLE fueron menores en los pacientes considerados inicialmente irresecables (Tabla 8). Los pacientes con más de 10 puntos en la escala de resecabilidad propuesta también presentaron unos valores inferiores para estas variables (Tabla 8).

			Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Resecabilidad inicial	Resecable	TFQ	76	76.7%	65.5%	53.4%	0.000
	Irresecable		4	28.8%	19.2%	19.2%	
	Resecable	SLE	29	63.3%	48.9%	40.9%	0.000
	Irresecable		4	18.4%	4.9%	0%	
Escala resecabilidad obtenida	< 10 puntos	TFQ	45	62.8%	53.2%	44.4%	0.004
	≥ 10 puntos		8	24.1%	12.1%	12.1%	
	< 10 puntos	SLE	12	50%	35.9%	28%	0.046
	≥ 10 puntos		5	16.1%	16.1%	16.1%	

**Tabla 8.** TFQ y SLE en relación con la resecabilidad inicial y los criterios de resecabilidad obtenidos

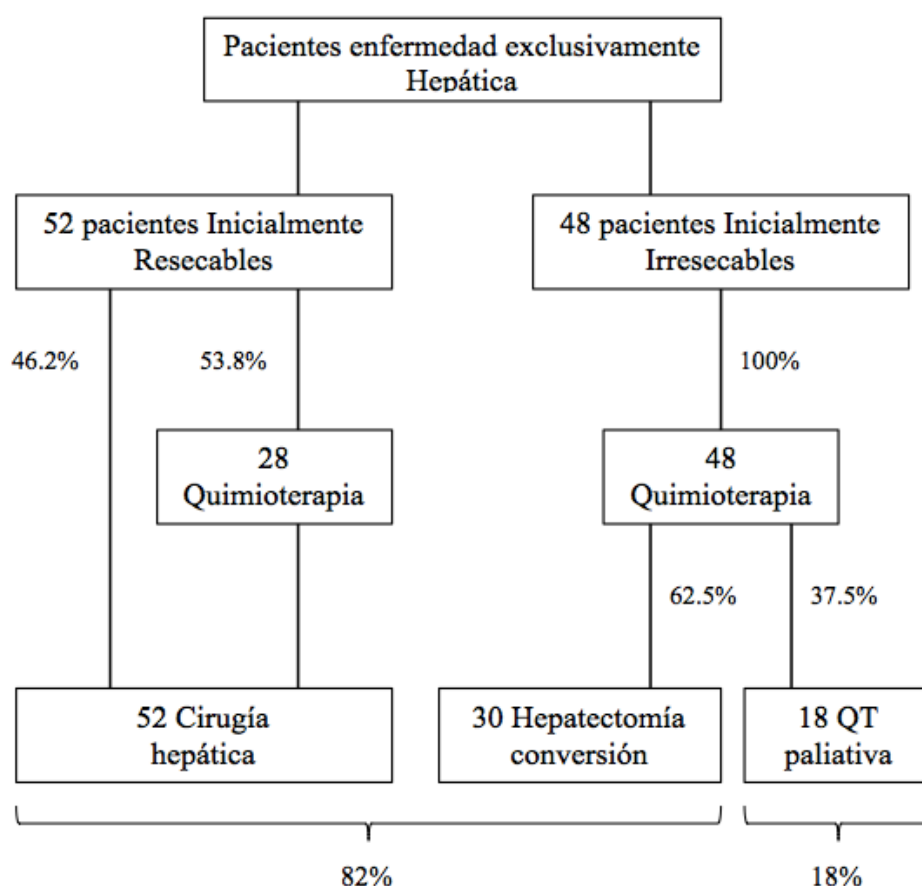
TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

### 3.2. Pacientes con enfermedad metastásica exclusivamente hepática

Desde el punto de vista de la resecabilidad los pacientes estudiados se distribuyeron en tres grupos (Figura 20).

- Pacientes resecables de entrada.
- Pacientes inicialmente irresecables convertidos a resecables tras QT.
- Pacientes irresecables no operados y tratados con QT paliativa.



**Figura 20.** Diagrama de flujo de los pacientes con MH de CCR sin enfermedad EH al diagnóstico

MH: Metástasis hepáticas

CCR: Cáncer colorrectal

EH: Extrahepática

QT: Quimioterapia

La mitad de los pacientes con enfermedad metastásica exclusivamente hepática fueron considerados inicialmente irresecables. Tras la administración de QT de conversión se consiguió que en el 62.5% de ellos se pudiera realizar una cirugía hepática con intención curativa. De tal manera que la tasa de resecabilidad final en los pacientes con enfermedad exclusivamente hepática fue del 82%.

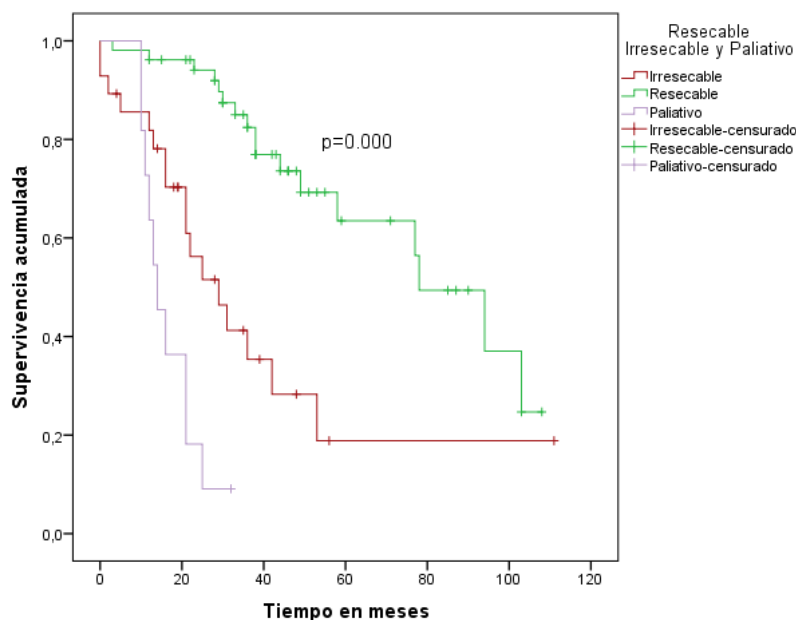
La SG fue superior y ES en los pacientes en los que se pudo realizar cirugía, ya fueran considerados inicialmente resecables o irresecables, obteniéndose una mediana de supervivencia mayor respecto a la de los pacientes tratados exclusivamente con QT paliativa (Tabla 9 y Figura 21).

Supervivencia		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
SG	Resecables	78	96.2%	82.4%	63.5%	0.000
	Irresecables	29	81.8%	35.4%	18.9%	
	Paliativos	13	55.6%	11.1%	11.1%	

**Tabla 9.** SG según los pacientes fueran inicialmente resecables, irresecables o recibiesen tratamiento QT paliativo

SG: Supervivencia global

QT: Quimioterápico



**Figura 21.** Curva de supervivencia global en pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables operados, inicialmente irresecables operados o pacientes tratados con quimioterapia paliativa

#### 4. Estrategia de tratamiento (Estrategia Inversa versus Resección Diferida)

Se compararon los pacientes con MH sincrónicas tratados mediante Resección Diferida (n=41) y aquellos manejados con Estrategia Inversa (n=14).

La Estrategia Inversa se empleó con más frecuencia en los pacientes con tumores primarios localizados en el recto (64.3% frente al 34.1% en los pacientes tratados mediante Resección Diferida), con una  $p=0.048$ . También existieron diferencias en relación con el estadio T del tumor primario, no habiendo ningún paciente en el grupo de Estrategia Inversa que fuera T4, mientras que en el grupo de Resección Diferida el 26.8% fueron T4 ( $p=0.036$ , test exacto de Fisher).

La mediana de número de MH fue mayor en el grupo de Estrategia Inversa que en el grupo de Resección Diferida, aunque esta diferencia no fue ES. Lo mismo ocurrió para el tamaño de las metástasis.

Entre los pacientes en los que se realizó Estrategia Inversa, la mayoría fueron considerados inicialmente irresecables, 71% de los casos frente al 46% de Resección Diferida. Además, precisaron una hepatectomía mayor y un mayor porcentaje resecciones anatómicas respecto al grupo de Resección Diferida, aunque estas diferencias no fueron ES.

Tampoco hubo diferencias en relación con las complicaciones postoperatorias (53.7% en Resección Diferida frente al 42.9% en Estrategia Inversa), ni tras la estratificación de las mismas (17.1% de complicaciones mayores en el grupo de Resección Diferida frente al 14.3% en el grupo de Estrategia Inversa).

En los pacientes tratados mediante Resección Diferida, no hubo ningún paciente con valor de CEA pre-hepatectomía por encima de 60 ng/ml, mientras que en el grupo de Estrategia Inversa, un 14.3% de los pacientes tenían un valor de CEA por encima de 60, siendo esta diferencia ES ( $p=0.014$ , test exacto de Fisher).

No hubo diferencias en relación a la recidiva de la enfermedad extra-hepática ni en cuanto a la supervivencia (SG, TFQ o SLE).

#### **4.1. Pacientes inicialmente irresecables (Estrategia Inversa versus Diferida)**

Se llevó a cabo el mismo análisis comparativo incluyendo únicamente los pacientes considerados inicialmente irresecables, 19 en el grupo de Resección Diferida y 10 en el de Estrategia Inversa.

La localización del tumor primario, la T del TNM, los marcadores tumorales, la extensión de la hepatectomía la recidiva y la enfermedad EH fueron similares a las descritas en el conjunto de pacientes. En el grupo de Estrategia Inversa hubo más hepatectomías mayores (90%), más resecciones anatómicas (90%) y un porcentaje menor de R0 (50%), aunque estos valores no fueron ES.

No se encontraron diferencias en relación con los MT o con la QT empleada. Tampoco hubo diferencias en relación a la recidiva, la EH ni en cuanto a la supervivencia (SG, TFQ o SLE).

## 5. Hepatectomía

### 5.1. Extensión

El 38.5% de las hepatectomías fueron mayores ( $> 3$  segmentos hepáticos) y el 61.5% fueron hepatectomías menores (3 o  $<$  segmentos hepáticos). Se llevó a cabo un análisis comparativo de ambos grupos.

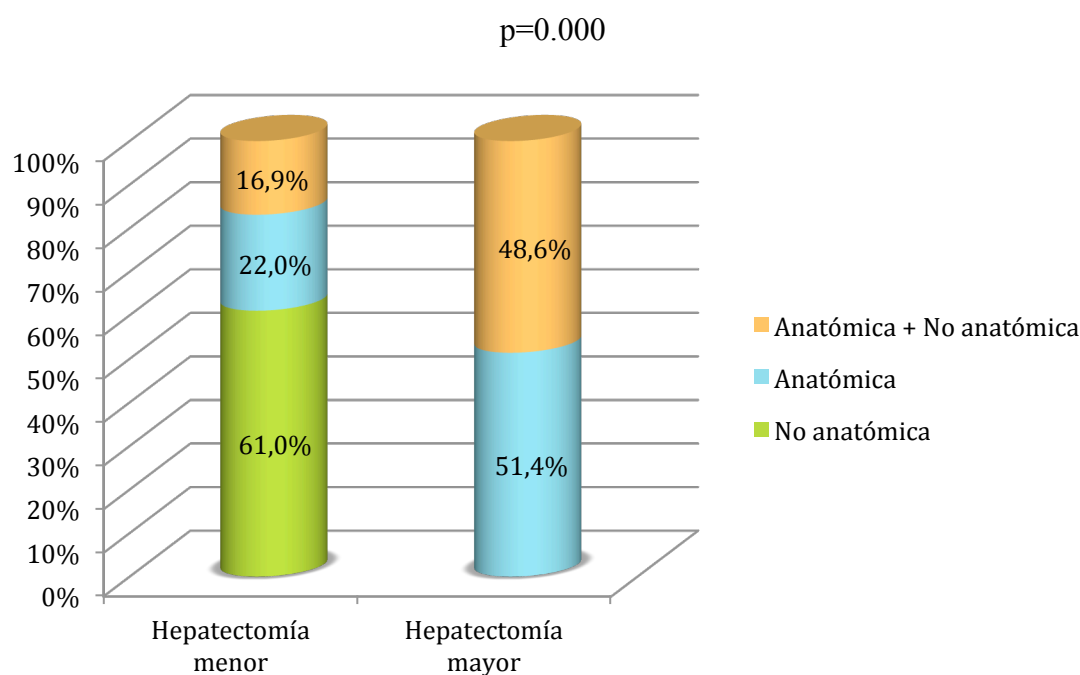
No se encontraron diferencias ES entre ambos grupos en relación con la edad, el sexo, localización del tumor primario, estadio TNM, la ratio ganglionar y el KRAS.

En el 94.6% de los pacientes que precisaron una hepatectomía mayor las MH se presentaron de forma sincrónica con el tumor primario, mientras que en el grupo de pacientes en los que se realizó una hepatectomía menor, solo un 71.2% tuvieron una presentación sincrónica, siendo esta diferencia ES ( $p=0.005$ ).

Los pacientes en los que se realizó una hepatectomía mayor tuvieron mayor número de MH que aquellos en los que se llevó a cabo una hepatectomía menor, siendo esta diferencia ES ( $p=0.000$ ). Lo mismo ocurrió en relación al tamaño de las MH, que tuvo una mediana de 18 mm [RIC 16] en el grupo de hepatectomía menor, y de 40 mm [RIC 38] en el grupo de hepatectomía mayor ( $p=0.001$ ). La distribución bilateral también fue más frecuente en el grupo de hepatectomía mayor (89.2% vs. 25.4%).

Consecuentemente, el 75.7% de los pacientes sometidos a hepatectomía mayor fueron considerados inicialmente irresecables frente al 16.9% en el grupo de hepatectomía menor ( $p=0.000$ ). Estos pacientes precisaron además con mayor frecuencia el empleo de RF intraoperatoria y embolización portal (35.1%).

La hepatectomía menor se asoció principalmente a resecciones No Anatómicas, mientras que la hepatectomía mayor se asoció a resecciones Anatómicas y Combinadas (anatómica + no anatómica) (Figura 22).



**Figura 22.** Distribución del tipo de resección hepática en pacientes con resección hepática menor y mayor

No existieron diferencias ES entre ambos grupos de hepatectomía en relación con la radicalidad de la resección (R0), a pesar de la diferente proporción de resecciones no anatómicas entre ambos.

Los pacientes con hepatectomía mayor presentaron más frecuentemente complicaciones tras la hepatectomía, y fueron con más frecuencia (21.6%) complicaciones mayores (grado IIIb-V) respecto al grupo de hepatectomías menores (11.9%),  $p=0.046$ . Este aumento de las complicaciones determinó una estancia hospitalaria más larga en el grupo de hepatectomías mayores (Me [RIC] = 13 días [21]) respecto del grupo de hepatectomías menores (Me [RIC] = 8 días [9]), siendo esta diferencia ES ( $p=0.007$ ).

En cuanto a la recidiva, fue más frecuente en el grupo de hepatectomía mayor (78.4%) que en el de hepatectomía menor (55.9%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.025$ ).



## 5.2. Resección Anatómica, No Anatómica o Combinada

Se realizaron un 38.3% de resecciones No Anatómicas, un 33% de resecciones Anatómicas y un 28.7% de resecciones Combinadas, llevando a cabo un análisis comparativo entre los 3 grupos.

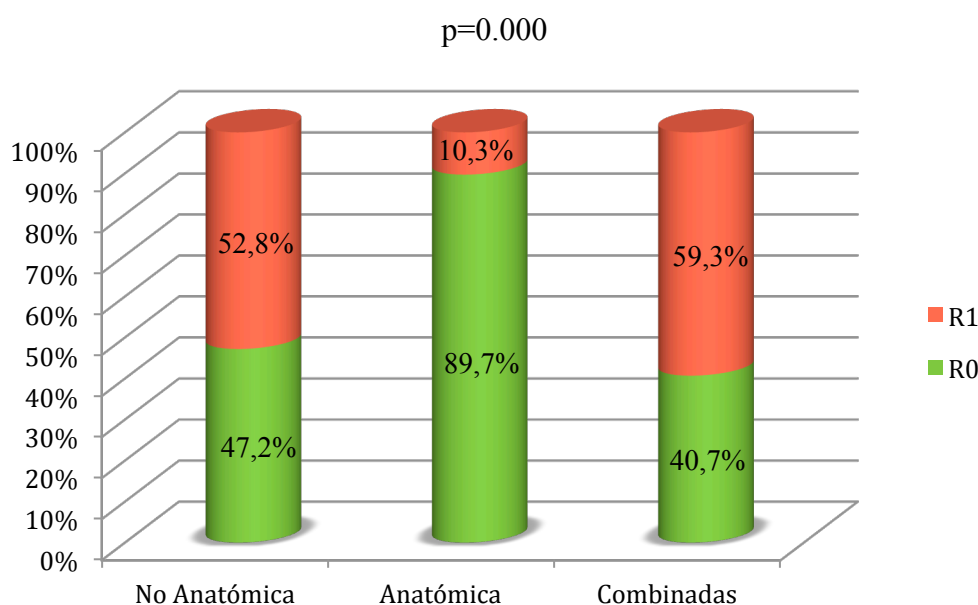
No se encontraron diferencias ES en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario, el estadio TNM, el índice ganglionar o el KRAS.

En cuanto al número de MH, la mediana de las mismas fue menor en los pacientes sometidos a una resección No Anatómica (Me [RIC] = 1.5 [2]), respecto de los pacientes sometidos a una resección Anatómica (Me [RIC] = 3 [5]) o Combinada (Me [RIC] = 3 [11]), siendo esta diferencia ES ( $p=0.011$ ). El porcentaje de pacientes con  $> 3$  MH fue mayor en el grupo de pacientes con resección Anatómica (41.9% en las Anatómicas y 48.1% en las Combinadas) que en el grupo con resección No Anatómica (16.7%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.017$ ).

El tamaño de las MH fue menor en el grupo de resección No Anatómica (Me [RIC] = 17.5 mm [15]), frente al grupo de resección Anatómica (Me [RIC] = 35 mm [41]) o Combinada (Me [RIC] = 33 mm [29]),  $p=0.000$ .

Entre los pacientes tratados mediante resección Anatómica y Combinada, un 48.4% y un 51.9% respectivamente fueron considerados inicialmente irresecables, frente al 19.4% de los pacientes con resección No Anatómica ( $p=0.012$ ).

En los pacientes sometidos a una resección Anatómica el porcentaje de R1 fue del 10.3%, mientras que en los de resección No Anatómica o Combinada, el porcentaje de pacientes que fueron R1 ascendió de forma significativa (Figura 23).



**Figura 23.** Afectación del margen microscópico de resección según el tipo de resección hepática

Combinadas: Anatómica + No Anatómica

No se observaron diferencias ES en cuanto a las complicaciones postoperatorias en los pacientes con resección Anatómica (58.1%) y Combinada (51.9%), respecto a los pacientes con resección No Anatómica (36.1%). Tampoco se observaron diferencias ES en la estancia hospitalaria, que resultó ser más larga en el grupo de resecciones Anatómicas y en el de Combinadas que en el grupo de No Anatómicas.

En cuanto a la recidiva, fue más frecuente en el grupo resección combinada (77.8%), que en el grupo de resección no anatómica (61.1%) y anatómica (54.8%), aunque estas diferencias no fueron ES ( $p=0.176$ ).

### 5.3. RF durante la hepatectomía

Se realizaron uno o varios procedimientos de RF intraoperatoria en 26 de los 100 pacientes. Comparando los pacientes en los que se hizo o no RF, no se observaron

diferencias ES en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario, TNM o el KRAS.

En ningún paciente con MH metacrónicas se empleó la RF, mientras que sí se hizo en el 32.9% de los pacientes con MH sincrónicas ( $p=0.002$ ). En relación con la localización de las MH, el 50% de los pacientes con MH bilaterales precisaron RF, frente al 2% de los de localización unilateral ( $p=0.000$ ).

En cuanto al número y tamaño de las MH existieron diferencias ES, siendo mayores en los pacientes en los que se hizo RF.

En cuanto a la resecabilidad inicial, el 84.6% de los pacientes a los que se realizó RF fueron considerados inicialmente irresecables, frente al 24.3% en el grupo de no RF, siendo esta diferencia ES ( $p=0.000$ ). También se observaron diferencias ES en relación a la extensión de la hepatectomía (76% de hepatectomías mayores en el grupo de RF frente al 25.4% en el grupo de no RF,  $p=0.000$ ).

El empleo de RF durante la hepatectomía fue más frecuente en el grupo de resecciones Combinadas (47.8%) que en los otros dos grupos (34.8% en resecciones Anatómicas y 17.3% en resecciones No Anatómicas), siendo esta diferencia ES ( $p=0.025$ ) (Tabla 10).

RF intraoperatoria		No RF	Sí RF	P
Tipo resección hepática	No anatómica	45.1%	17.3%	0.025
	Anatómica	32.4%	34.8%	
	Combinadas	22.5%	47.8%	

**Tabla 10.** Tipo de resección hepática según el empleo o no de RF intraoperatoria

RF: Radiofrecuencia

Combinadas: Anatómica + No Anatómica

En el 42.3% de los pacientes en los que se hizo RF se asoció un procedimiento de embolización portal.

Respecto a las complicaciones tras la hepatectomía, éstas fueron mayores en los pacientes en los que se hizo RF intraoperatoria (65.4%) respecto al grupo de no RF (41.9%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.039$ ). Este aumento de complicaciones se tradujo en una estancia hospitalaria más larga en el grupo de RF (Me [RIC] = 13 días [18]) respecto al grupo de no RF (Me [RIC] = 8 días [9]), siendo esta diferencia ES ( $p=0.046$ ).

La tasa de recidiva hepática fue mucho más alta (73.1% vs 35.1%) en los pacientes que recibieron RF ( $p=0.007$ ).

No se encontraron diferencias ES en cuanto al margen de resección, siendo el porcentaje de R1 similar en ambos grupos.

#### 5.4. Embolización portal

Se llevó a cabo una Embolización Portal en 14 pacientes, 6 fueron preoperatorias (radiología intervencionista) y 8 intraoperatorias (Tabla 11).

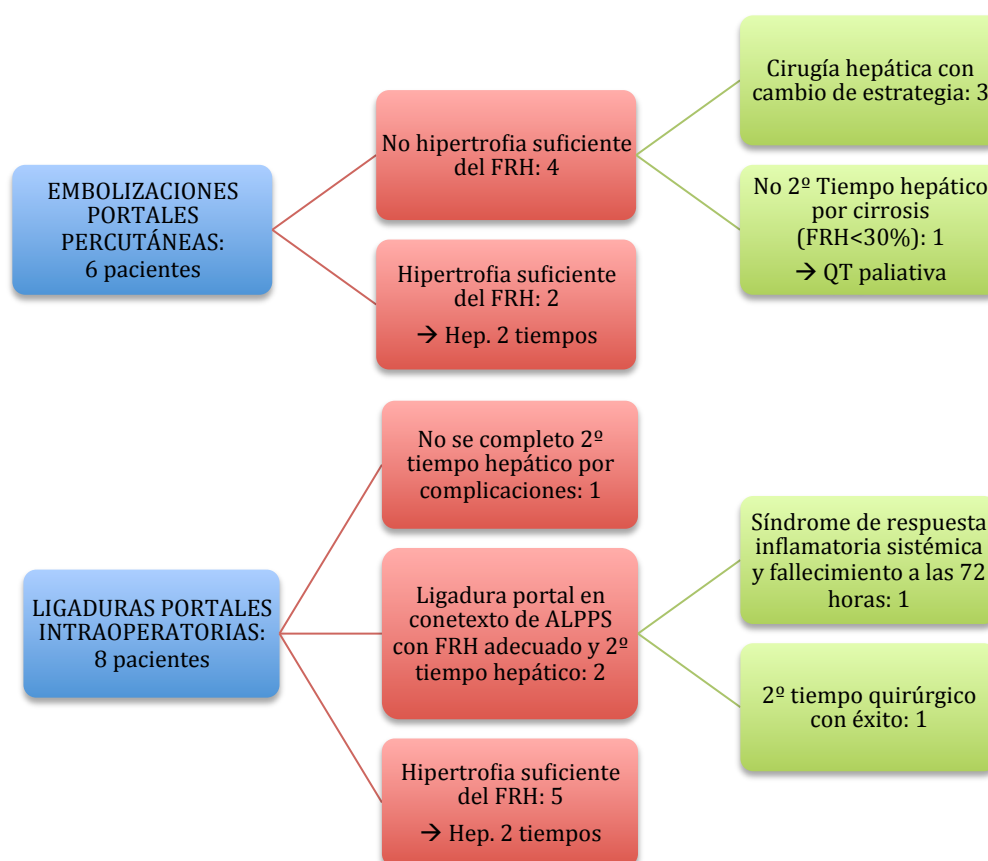
Embolización portal		Casos	%	% sobre total
Percutánea preoperatoria	Simultánea 2 tiempos	2	33.3%	14.3%
	Diferida 2 tiempos	3	50%	21.4%
	Estrategia Inversa 2 tiempos	1	16.6%	7.1%
Ligadura portal intraoperatoria	Simultánea 2 tiempos	4	50%	28.6%
	Diferida 2 tiempos*	3	37.5%	21.4%
	Estrategia Inversa 2 tiempos*	1	12.5%	7.1%

**Tabla 11.** Empleo de Embolización Portal percutánea o ligadura portal según la estrategia de tratamiento

\* Incluye una hepatectomía en dos tiempos tipo ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*, partición hepática in situ con ligadura portal asociada)

De las 6 embolizaciones portales percutáneas, 4 de ellas no consiguieron una hipertrofia suficiente del Futuro Remanente Hepático. En 3 de estos 4 pacientes se llevó a cabo la cirugía hepática con modificaciones en la técnica planeada inicialmente, pero consiguiendo en todos ellos una resección macroscópica radical (aunque un paciente fue R1). En el caso restante no se pudo llevar a cabo la cirugía hepática por tratarse de un paciente cirrótico con un volumen de FRH estimado < del 30%, optándose tras discutir el caso en el CMT, por QT paliativa (Figura 24).

De las 8 ligaduras portales intraoperatorias, hubo 1 paciente que no completó el segundo tiempo hepático debido a complicaciones tras el primer tiempo. En dos de los ocho pacientes se llevó a cabo una ligadura portal intraoperatoria sin embolización asociada en contexto de técnica ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*), consiguiendo en ambos un adecuado volumen del remanente hepático que permitió llevar a cabo el segundo tiempo, aunque uno de los dos pacientes desarrolló un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que desencadenó el fallecimiento del paciente 72 horas después.



**Figura 24.** Resultado de la embolización y la ligadura portal en los 14 pacientes

Los pacientes con embolización o ligadura portal presentaron más complicaciones que aquellos que no se sometieron a este procedimiento ( $p=0.014$ ). Estas complicaciones fueron principalmente menores (grado I-IIIa Clavien-Dindo), ( $p=0.021$ ).

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, se observó que tanto la SG, como el TFQ y la SLE fueron menores en los pacientes que se sometieron a una embolización portal, sin ningún superviviente a los 5 años.

## 6. Quimioterapia

En los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas, la QT perioperatoria incluyó la aplicada antes y después de la hepatectomía; mientras que en los pacientes con MH sincrónicas incluyó el tratamiento quimioterápico pre y post-hepatectomía así como la QT de intervalo en los casos de resecciones diferidas, estrategia inversa o hepatectomías en dos tiempos.

El empleo de más de una Línea de tratamiento de QT perioperatoria fue más frecuente en los pacientes con MH sincrónicas (63.3%) que en aquellos pacientes con MH metacrónicas (33.3%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.014$ ).

Los pacientes que recibieron más de una Línea de QT tenían más metástasis y de mayor tamaño que los pacientes que recibieron una sola Línea, siendo esta diferencia ES.

El porcentaje de pacientes considerados inicialmente irresecables fue mayor en el grupo que recibió más de una Línea de tratamiento (54.4% frente al 20.9% en el grupo que recibió una sola Línea), con una diferencia ES ( $p=0.001$ ). No se encontraron diferencias ES en relación con la extensión de la hepatectomía llevada a cabo, ni con el tipo de resección empleada.

Tampoco se encontraron diferencias ES en relación con el margen de resección, aunque el porcentaje de pacientes en los que se consiguió una resección R0 fue mayor en el grupo de  $> 1$  Línea (64.8%) que en el grupo de 1 Línea (50%).

El empleo de más 12 Ciclos de QT perioperatoria fue más frecuente en los pacientes con MH metacrónicas (66.7%) que en aquellos pacientes con MH sincrónicas (24.1%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.000$ ).

No se observaron diferencias ES respecto al número de MH pero si respecto al tamaño de las mismas, que fue mayor en los pacientes que recibieron más de 12 ciclos perioperatorios. De manera que el porcentaje de pacientes que recibió 12 o más ciclos

perioperatorios en el grupo de MH > 3 cm fue del 47.6% frente al 22.4% en el grupo de MH de  $\leq 3$  cm, siendo esta diferencia ES ( $p=0.008$ ).

El porcentaje de pacientes considerados inicialmente irresecables fue mayor en el grupo que recibió más 12 Ciclos (54.5% frente a 32.8% en el grupo que recibió 12 Ciclos o menos), con una diferencia ES ( $p=0.037$ ). Sin embargo, no encontramos diferencias ES en relación con la extensión de la hepatectomía ni con el tipo de resección empleada.

La histología del hígado no tumoral estuvo alterada en el 91.7% de los pacientes que recibieron más de 12 Ciclos, frente al 65.3% de los pacientes que recibieron 12 Ciclos o menos ( $p=0.016$ ).

El 42% de los pacientes recibieron Anticuerpos Monoclonales durante la QT perioperatoria. Entre los pacientes con MH sincrónicas el empleo de Anticuerpos Monoclonales fue más frecuente en los tratados de forma diferida (53.7%) y mediante estrategia inversa (64.3%) que en los que se operaron de forma simultánea (20.8%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.011$ ).

El uso de Anticuerpos Monoclonales fue más frecuente en el grupo de MH bilaterales (58%) que en el grupo de MH unilaterales (26%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.001$ ). Además, se emplearon con más frecuencia en los pacientes con > 3 MH (61.1%) y/o MH de > 3 cm (52.4%), siendo esta diferencia ES únicamente para el número de MH.

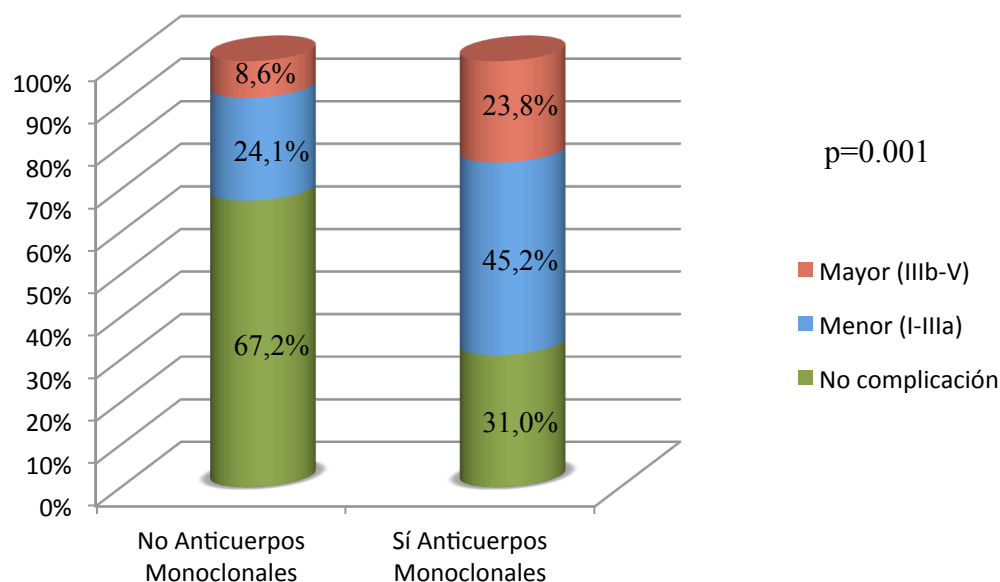
El porcentaje de pacientes considerados inicialmente irresecables fue mayor en el grupo que recibió Anticuerpos Monoclonales (64.3% frente a 22.4% en el grupo que no los recibió), con una diferencia ES ( $p=0.000$ ).

Se encontraron diferencias ES en relación con la histología del hígado no tumoral, alterada en el 90.9% de los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales frente al 60% de los pacientes que no los recibieron ( $p=0.003$ ).

Un 69% de los pacientes que recibieron Anticuerpos Monoclonales presentaron complicaciones postoperatorias frente al 32.8% en el grupo que no los recibieron ( $p=0.000$ ). Al estratificar estas complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo,



las diferencias se mantuvieron (Figura 25). Estas diferencias determinaron una mayor estancia hospitalaria (Me [RIC] = 13.5 días [17]) en los pacientes que recibieron Anticuerpos Monoclonales frente a los que no los recibieron (Me [RIC] = 7 días [9]).



**Figura 25.** Complicaciones postoperatorias en relación con el uso de Anticuerpos monoclonales en la QT perioperatoria  
QT: quimioterapia

### 6.1. Quimioterapia pre-hepatectomía

Se analizó de forma independiente la QT administrada antes de la cirugía hepática. La mayoría de los pacientes (76%) recibieron QT pre-hepatectomía debido al alto porcentaje de MH sincrónicas, localización bilateral y otros factores de mal pronóstico ya expuestos con anterioridad. Todos los pacientes considerados inicialmente irresecables recibieron QT pre-hepatectomía.

Un mayor porcentaje (76.5%) de los que recibieron  $> 1$  Línea de tratamiento (n=17) fueron considerados inicialmente irresecables, tuvieron con mayor frecuencia (63.6%) enfermedad EH al diagnóstico y un CEA pre-hepatectomía más elevado (diferencias ES). El empleo de Anticuerpos Monoclonales fue más frecuente cuando se empleó más de 1 Línea de QT (88.2% frente al 44.1% en los que recibieron una sola Línea) ( $p=0.001$ ). Las complicaciones postoperatorias fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron más de 1 Línea (76.5%), y además estas complicaciones fueron con más frecuencia mayores (41.2% frente al 6.8% en los pacientes que recibieron una línea,  $p=0.001$ ).

Un 65.6% de los pacientes que recibieron  $> 6$  Ciclos preoperatorios (n=34) precisaron una hepatectomía mayor y tuvieron con mayor frecuencia (44.1%) el CEA elevado al diagnóstico (diferencias ES). El empleo de anticuerpos monoclonales fue más frecuente en los pacientes que recibieron  $> 6$  Ciclos (70.6% frente al 40.5% en los que recibieron  $\leq 6$  Ciclos,  $p=0.009$ ). Las complicaciones postoperatorias fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron  $> 6$  Ciclos (67.6%), y además estas complicaciones fueron con más frecuencia mayores (26.5% frente al 4.8% en los pacientes que recibieron  $\leq 6$  Ciclos preoperatorios,  $p=0.005$ ).

## 6.2. QT pre-hepatectomía en MH Metacrónicas

Entre los pacientes que presentaron MH metacrónicas, once recibieron QT pre-hepatectomía y diez no. Los pacientes que recibieron QT pre-hepatectomía tuvieron más MH y de mayor tamaño, no siendo estas diferencias ES. Además, tres de estos pacientes tenían enfermedad extrahepática al diagnóstico, por lo que fueron considerados inicialmente irresecables, mientras que en el grupo sin QT ninguno fue considerado inicialmente irresecable, no siendo esta diferencia ES ( $p=0.124$ , test exacto de Fisher).

El porcentaje de R0 (margen de resección libre de enfermedad) fue mayor en los pacientes que recibieron QT pre-hepatectomía (66.7%) que en los que no (50%), sin que esta diferencia fuera ES ( $p = 0.395$ ).

Los pacientes que no recibieron QT pre-hepatectomía, no presentaron complicaciones, mientras que el 27.3% de los que si la recibieron presentaron algún tipo de complicación, incluyendo un exitus postoperatorio.

En cuanto a la SG, el TFQ y la SLE, existieron diferencias ES en todas ellas, siendo mayores en el grupo de pacientes que no recibieron QT pre-hepatectomía.

## 7. Pronóstico

### 7.1. Escala de Fong

La escala de Fong se emplea con valor pronóstico y valora entre otras cosas, la carga tumoral del paciente (tamaño, número de metástasis y momento de aparición de las mismas) permitiendo clasificar a los pacientes en grupos de acuerdo al valor obtenido. Por ese motivo, el mayor número y tamaño de las MH así como la afectación bilobar fueron mucho más frecuentes en los Fong altos (75%) que en los bajos (22.9%), con una diferencia ES ( $p=0.000$ ). Lo cual indirectamente determinó diferencias ES en cuanto a la irresecabilidad, la necesidad de hepatectomía mayor y tipo de hepatectomía entre los dos y tres grupos de Fong establecidos.

Un mayor porcentaje de pacientes con MH sincrónicas, tuvieron un score de Fong alto (59.5%) respecto al de los pacientes con MH metacrónicas (23.8%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.004$ ).

La tasa de complicaciones en relación con la clasificación de Fong no permitió establecer diferencias ES entre los diferentes grupos.

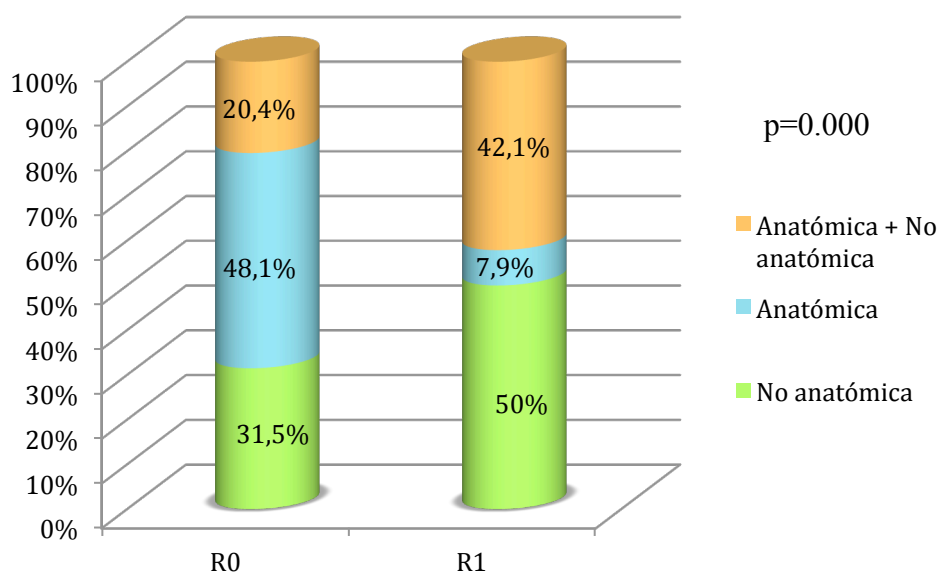
### 7.2. Margen de resección

En el 58.5% de los pacientes el margen de resección fue R0. No se observaron diferencias ES en la tasa de R0 en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario o la T del TNM del mismo ( $p>0.05$ ). Sí se encontraron diferencias ES en relación con el índice ganglionar (RG), donde el 72.7% de los pacientes con  $RG > 0.4$  tuvieron afectación del margen de resección frente al 37.3% en los pacientes con  $RG \leq 0.4$  ( $p=0.028$ ). También se encontraron diferencias ES en relación a la mutación del KRAS, donde el 61.5% de los pacientes en los que la resección fue R1 eran KRAS mutado frente al 33.3% entre los que la resección fue R0 ( $p=0.033$ ).

No se observaron diferencias ES en el porcentaje de R0 entre los pacientes con MH sincrónicas y metacrónicas, ni en relación con la estrategia de tratamiento en MH sincrónicas, donde el porcentaje de R1 fue muy similar en las tres estrategias empleadas.

La afectación bilateral mostró un mayor porcentaje de afectación microscópica del margen de resección (52.2%) respecto a la afectación unilateral (31.3%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.040$ ). No se encontraron diferencias ES en cuanto a la tasa de R0 entre los pacientes que se consideraron inicialmente irresecables y los que se consideraron resecables.

Los pacientes con afectación del margen de resección (R1) fueron sometidos con más frecuencia a resecciones no anatómicas o combinadas, con tan solo un 7.9% de resecciones anatómicas en este grupo (Figura 26).



**Figura 26.** Distribución de porcentaje de R0 y R1 respecto al tipo de resección hepática

### 7.3. Histología

La histología del hígado no tumoral mostró alteraciones en el 74% de los pacientes, siendo la más frecuente la esteatosis, presente en el 68.5% de los pacientes.

No se observaron diferencias ES en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario, la T del TNM, la afectación ganglionar (N) o la presencia de mutación del KRAS.

Tampoco se observaron diferencias ES entre los pacientes con MH sincrónicas (71.2% con histología alterada) y metacrónicas (85.7% con histología alterada). La estrategia de tratamiento en MH sincrónicas no mostró diferencias ES ( $p=0.458$ ), aunque se observó un mayor porcentaje de pacientes con alteración histológica entre los pacientes tratados mediante Estrategia Inversa.

No hubo diferencias en cuanto la afectación uni o bilateral ni en cuanto al número y tamaño de las MH, aunque un mayor porcentaje de pacientes con más de 3 MH tuvieron una histología alterada (82.8% frente al 68.2% en los pacientes con tres o menos MH).

No se encontraron diferencias ES en relación a la resecabilidad inicial, aunque entre los pacientes considerados inicialmente irresecables, el 81.3% presentaron algún tipo de alteración histológica, frente al 68.3% entre los pacientes resecables ( $p=0.211$ ).

No hubo diferencias significativas en relación con el tipo de resección hepática ni con la extensión de la hepatectomía, aunque sí se observó que entre los pacientes en los que se realizó una hepatectomía mayor, el 81.3% presentaron una histología alterada frente al 68.3% en los que se hizo una hepatectomía menor ( $p=0.211$ ).

Se encontraron diferencias ES en relación con la embolización portal, donde la histología del hígado no tumoral estaba alterada en el 100% de los pacientes en los que ésta se llevó a cabo, frente al 69.4% en los que no se hizo ( $p=0.027$ , test exacto de Fisher).

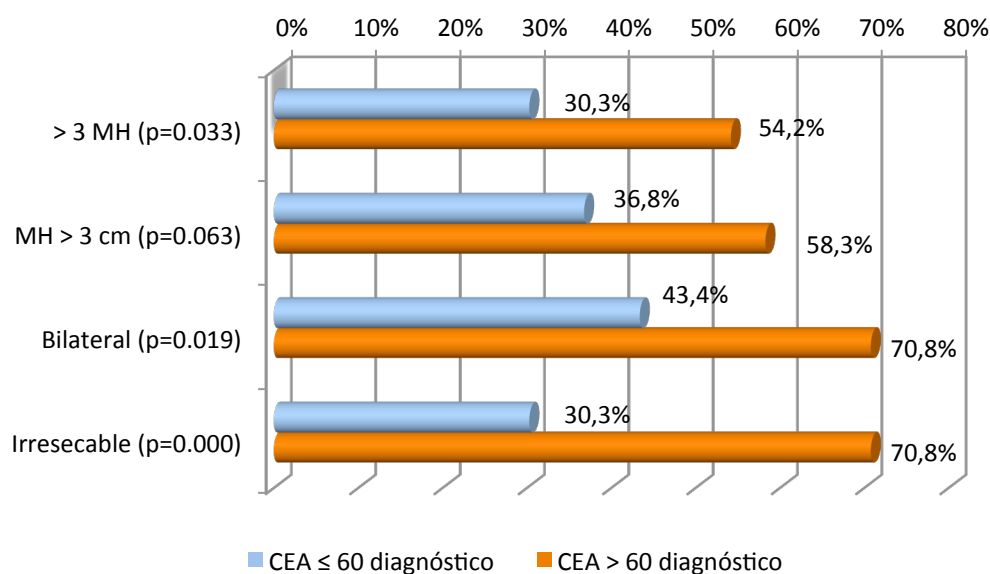
En cuanto a la tasa de complicaciones postoperatorias no se observaron diferencias ES entre ambos grupos, sin embargo el 51.9% de los pacientes con alteración histológica del hígado no tumoral tuvieron algún tipo de complicación frente al 26.3% de los pacientes en los que no se detectó alteración histológica.

## **7.4. Marcadores tumorales**

### **7.4.1. Marcadores tumorales al diagnóstico**

No se observaron diferencias ES en cuanto al CEA o al CA19.9 al diagnóstico en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario y la T del TNM, la afectación ganglionar o el KRAS. Tampoco se observaron diferencias ES entre los pacientes con MH sincrónicas y metacrónicas, o en relación con la estrategia de tratamiento de las MH.

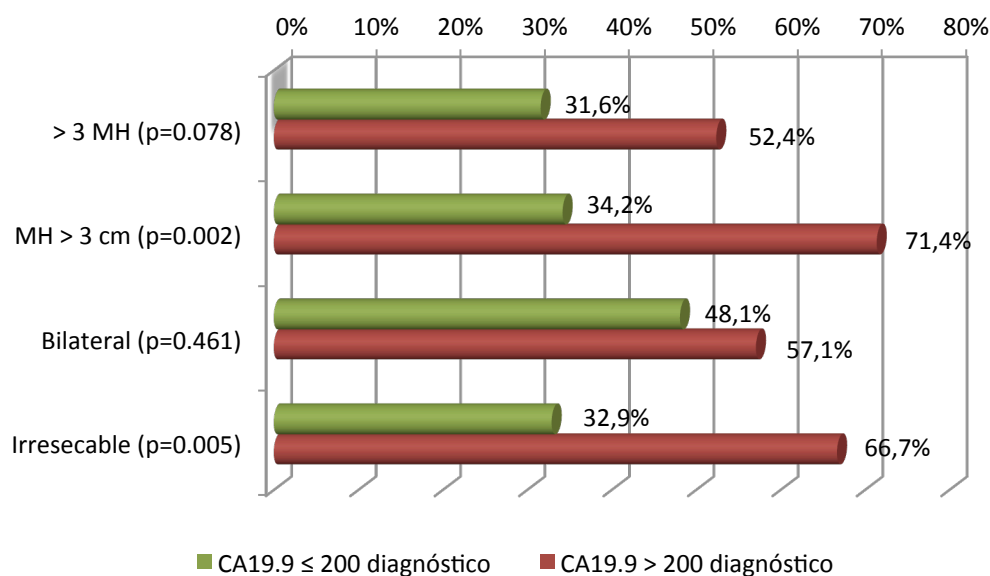
Sí se observaron diferencias ES en relación al número, distribución uni o bilateral y la resecabilidad inicial de las MH para el CEA (Figura 27); y con el tamaño y la resecabilidad inicial para el CA19.9 (Figura 28).



**Figura 27.** CEA al diagnóstico en relación con el número, tamaño, distribución y resecabilidad inicial de las MH

MH: Metástasis Hepáticas

CEA: antígeno carcinoembrionario



**Figura 28.** CA19.9 al diagnóstico en relación con el número, tamaño, distribución y resecabilidad inicial de las MH

MH: Metástasis Hepáticas

CA19.9: Antígeno carbohidrato 19.9



Hubo diferencias significativas en relación con el tipo de resección hepática (anatómica, no anatómica o combinada) según la elevación de CA19.9, aunque esta diferencia no se observó para el CEA. Sí se encontraron diferencias ES para ambos marcadores en relación con la extensión de la hepatectomía (Tabla 12).

		Marcadores al diagnóstico		p
		CEA $\leq$ 60	CEA $>$ 60	
Hepatectomía	Menor $<$ 3 Sg	69.9%	34.8%	0.003
	Mayor $\geq$ 3 Sg	30.1%	65.2%	
Tipo de resección hepática	No anatómica	43.1%	22.7%	0.229
	Anatómica	30.6%	40.9%	
	Anatómica + No anatómica	26.4%	36.4%	
		CA19.9 $\leq$ 200	CA19.9 $>$ 200	
Hepatectomía	Menor $<$ 3 Sg	67.1%	40%	0.027
	Mayor $\geq$ 3 Sg	32.9%	60%	
Tipo de resección hepática	No anatómica	45.3%	10.5%	0.017
	Anatómica	28%	52.6%	
	Anatómica + No anatómica	26.7%	36.8%	

**Tabla 12.** Marcadores tumorales al diagnóstico en relación con la extensión de la hepatectomía y el tipo de resección

Sg: segmentos

CEA: antígeno carcinoembrionario

CA19.9: Antígeno carbohidrato 19.9

En cuanto a la embolización portal, se observó que un mayor porcentaje de pacientes con el CEA elevado precisaron embolización portal (29.2% frente al 9.2% entre los pacientes con CEA  $\leq$  60 ng/ml),  $p=0.014$ . Esto no ocurrió en relación con el CA19.9.

El uso de RF intraoperatoria en los pacientes con CEA elevado fue mayor (45.8% frente al 19.7% entre los pacientes con CEA  $\leq$  60 ng/ml, con una  $p=0.011$ ), sin que existiera diferencia ES respecto al CA19.9.

En relación con el CA 19.9 no hubo diferencias ES en cuanto al empleo de anticuerpos monoclonales en global, o Cetuximab o Bevacizumab en particular. Si

existieron diferencias ES en cuanto al CEA, siendo más frecuente el empleo de Bevacizumab en los pacientes con CEA > 60 ng/ml.

No se observaron diferencias ES en cuanto a tasa de complicaciones postoperatorias en relación con los niveles de CEA ( $p=0.103$ ), pero sí en relación con los niveles de CA19.9 ( $p=0.016$ ), donde el 71.4% de pacientes con CA19.9 > 200 UI/ml presentaron algún tipo de complicación frente al 41.8% de los pacientes con CA19.9  $\leq$  200 UI/ml.

#### 7.4.2. Marcadores tumorales pre-hepatectomía

El 47.4% de los pacientes con el tumor primario localizado en el colon derecho tenían valores elevados de CA19.9 pre-hepatectomía frente al 22.2% en los pacientes con el tumor localizado en el resto del colon o en el recto, siendo esta diferencia ES ( $p=0.026$ ).

En los pacientes con CA19.9 pre-hepatectomía > 200 UI/ml, el 94.1% presentaron una histología alterada, frente al 67.9% de los pacientes con CA19.9  $\leq$  200 UI/ml, siendo esta diferencia ES ( $p=0.025$ , test exacto de Fisher). El resto de las variables estudiadas referentes al tumor primario, momento de aparición de las metástasis, tipo de resección, margen de resección y extensión de la hepatectomía no resultaron ES.

Hubo diferencias ES en cuanto a los niveles de CA19.9 pre-hepatectomía entre ambos grupos de índice o ratio ganglionar del tumor primario (RG), estando más elevados en el grupo de RG  $\leq 0.4$  ( $p=0.037$ ).

## 8. Complicaciones

Se dispuso de la información sobre las complicaciones de la cirugía del tumor primario en 91 pacientes. El 61.5% presentaron algún tipo de complicación, de las cuales el 42.9% fueron menores (grados I a IIIa de la clasificación de Clavien-Dindo) y el 18.7% fueron mayores (grado IIIa-IVb).

En los pacientes con enfermedad metastásica sincrónica la tasa de complicaciones no presentó diferencias ES en relación con los diferentes tipos de abordaje terapéutico (simultáneo, diferido o estrategia inversa).

No se observaron diferencias ES en cuanto a tasa de complicaciones postoperatorias en relación con los niveles de CEA al diagnóstico, pero si en relación con los niveles de CA19.9 al diagnóstico ( $p=0.016$ ), donde el 71.4% de pacientes con  $CA19.9 > 200$  UI/ml presentaron algún tipo de complicación frente al 41.8% de los pacientes con  $CA19.9 \leq 200$  UI/ml.

### 8.1. Complicaciones tras la cirugía de las metástasis hepáticas

El 48% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación postoperatoria tras la hepatectomía. La mayoría de estas complicaciones (33%) fueron menores (grado I-IIIa), presentando complicaciones mayores (grado IIIb-IVb) el 13%. Hubo dos pacientes que fallecieron en los 90 días postoperatorios, siendo por tanto la tasa de mortalidad de la serie del 2%.

Se registraron complicaciones hepáticas en 25 pacientes, presentando 7 de ellos más de una complicación (Tabla 13).

Complicaciones Hepáticas	Porcentaje
Fuga biliar	12%
Insuficiencia hepática	8%
Hemorragia	1%
Colección no infectada	3%
Colección infectada	8%

**Tabla 13.** Porcentaje de complicaciones hepáticas tras la hepatectomía

No se observaron diferencias ES en la tasa de complicaciones en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario, la T o la afectación ganglionar. Entre los pacientes con KRAS mutado hubo un 60% que presentaron complicaciones frente al 43.3% de los pacientes con KRAS nativo, no siendo esta diferencia ES ( $p=0.218$ ).

Los pacientes con metástasis sincrónicas tuvieron más complicaciones que aquellos con MH metacrónicas (55.7% vs. 19%) con una diferencia ES ( $p=0.003$ ). Aunque la mayoría de estas complicaciones (39.2%) fueron menores (grado I-IIIa de la clasificación de Clavien-Dindo), la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con MH sincrónicas (Me [RIC] = 12 días [13]) que en los pacientes con MH metacrónicas (Me [RIC] = 6 días [1]),  $p=0.018$ .

La localización bilateral de las MH se asoció a una mayor tasa de complicaciones (62% frente al 38% entre los de localización unilateral), siendo esta diferencia ES ( $p=0.005$ ). Lo mismo ocurrió respecto al tamaño de las MH, donde los pacientes con MH de  $> 3$  cm presentaron más complicaciones (61.9%) que aquellos con MH de menor tamaño (38.1%), siendo la diferencia ES ( $p=0.018$ ). No se encontraron diferencias en la tasa de complicaciones en relación al número de metástasis.

Respecto a la extensión de la cirugía hepática realizada, la hepatectomía mayor se asoció a una mayor tasa de complicaciones que la hepatectomía menor (64.9% vs 39%), siendo la diferencia ES ( $p=0.014$ ). No se encontraron diferencias ES en la tasa de complicaciones cuando se compararon los diferentes tipos de resecciones (anatómicas, no anatómicas o combinadas).

## 9. Enfermedad extrahepática

El 53 % de los pacientes presentaron enfermedad EH al diagnóstico o durante la evolución, siendo la localización más frecuente el pulmón, seguida del peritoneo (Tabla 14).

Enfermedad EH	Porcentaje	Al diagnóstico operados	Al diagnóstico no operados	Durante la evolución
Pulmón	56.6%	3	3	24
Ganglios	13.2%	3	1	3
Peritoneo (incluye ovario)	22.6%	5	2	5
Hueso	1.9%	0	0	1
Cerebro	1.9%	1	0	0
Otros	3.8%	0	0	2

**Tabla 14.** Distribución de la localización de la enfermedad EH  
EH: Extrahepática

Se compararon los pacientes con y sin EH y se encontraron diferencias ES en el porcentaje de afectación ganglionar (N+), de KRAS mutado, sincronidad de las metástasis y elevación del CEA al diagnóstico y del CA 19.9 pre-hepatectomía (Tabla 15).

	Ganglios N+	KRAS mutado	MH sincrónicas	CEA	CA 19.9
Sí Enfermedad EH	88.7%	65.5%	88.7%	32.1%	39.6%
No Enfermedad EH	64.4%	23.1%	68.1%	14.9%	12.8%
<i>p</i>	<i>0.004</i>	<i>0.002</i>	<i>0.012</i>	<i>0.045</i>	<i>0.003</i>

**Tabla 15.** Afectación ganglionar, KRAS, sincronidad de las MH y CA 19.9 en presencia o no de enfermedad EH

MH: Metástasis hepáticas

EH: Extrahepática

Los pacientes con MH sincrónicas tuvieron un mayor desarrollo de enfermedad EH durante la evolución (53.2%), ES ( $p=0.017$ ).

Cuando se compararon los pacientes con enfermedad EH al diagnóstico respecto al resto de los pacientes solo se encontraron diferencias ES en la afectación ganglionar, que fue con mayor frecuencia extensa, N2 (55.6% vs 20%,  $p=0.002$ ). La tasa de N1 fue mayor en los pacientes sin enfermedad EH al diagnóstico (55% vs 33.3% en los pacientes con EH al diagnóstico,  $p=0.008$ ).

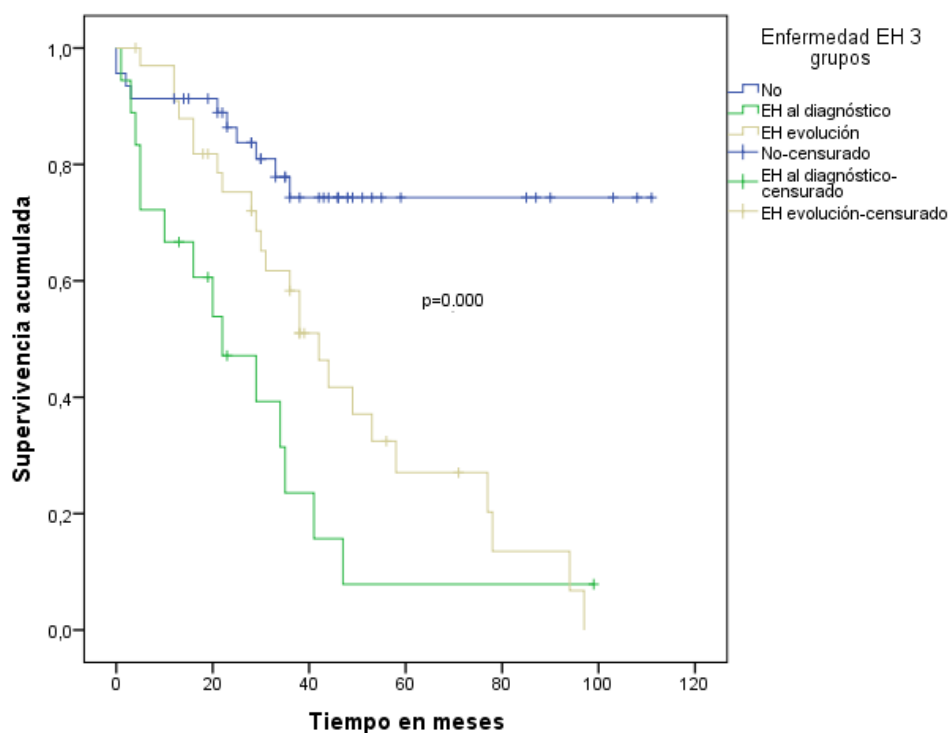
El 43.8% de los pacientes con enfermedad EH al diagnóstico precisó > 1 línea de QT pre-hepatectomía frente al 16.7% en el grupo de pacientes sin enfermedad EH al diagnóstico ( $p=0.021$ ). El empleo de anticuerpos monoclonales fue más frecuente (70.6%,  $p=0.018$ ).

Cuando la enfermedad EH estuvo presente al diagnóstico fue más probable que su resección se llevase a cabo (66.7%) que cuando la enfermedad EH apareció durante la evolución (28.6%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.008$ ).

La enfermedad extrahepática se asoció a una peor supervivencia de forma estadísticamente significativa, influyendo en la SG el momento de aparición de la enfermedad EH (Tabla 16y Figura 29).

Supervivencia global		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Enfermedad EH	No	.	91.3%	74.3%	74.3%	0.000
	Sí	35	82.5%	47%	20.6%	
Enfermedad EH al diagnóstico	No	58	91.2%	67.3%	48.8%	0.000
	Sí	22	66.7%	23.6%	7.9%	
Enfermedad EH según momento de presentación	No	.	91.3%	74.3%	74.3%	0.000
	Diagnóstico	22	66.7%	23.6%	7.9%	
	Evolución	42	90.9%	58.3%	27%	

**Tabla 16.** SG en relación con la enfermedad EH  
EH: extrahepática



**Figura 29.** Curva de supervivencia global de pacientes sin enfermedad EH, con enfermedad al diagnóstico y durante la evolución  
EH: Extrahepática

La presencia de enfermedad EH influyó de forma negativa tanto en el TFQ como en la SLE. Las diferencias se mantuvieron al analizar de forma aislada los pacientes que presentaron enfermedad EH al diagnóstico y compararlos con los que no la presentaron; y también al comparar estos tres grupos (enfermedad EH al diagnóstico, desarrollo durante la evolución y no enfermedad EH) (Tabla 17).

			mediana	1 año	3 años	5 años	p
Enfermedad EH	No	TFQ	.	78.7%	72.9%	72.9%	0.000
	Sí		10	38.8%	25.5%	13.7%	
	No	SLE	.	66%	58.4%	53.1%	0.000
	Sí		5	27.2%	9.6%	4.8%	
Enfermedad EH al diagnóstico	No	TFQ	58	63.4%	54.8%	45.1%	0.001
	Sí		3	31.3%	11.7%	11.7%	
	No	SLE	12	50%	36.5%	27.8%	0.037
	Sí		3	25%	12.5%	12.5%	
Enfermedad EH según momento de presentación	No	TFQ	.	78.7%	72.9%	72.9%	0.000
	Diagnóstico		3	31.3%	11.7%	11.7%	
	Evolución		12	42.9%	30.9%	13.7%	
	No	SLE	.	66%	58.4%	53.1%	0.000
	Diagnóstico		3	25%	12.5%	12.5%	
	Evolución		5	28.6%	8.6%	2.9%	

**Tabla 17.** TFQ y SLE en relación con la enfermedad EH

TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

EH: Extrahepática

La resección de la enfermedad EH no modificó de manera significativa la SG, obteniéndose una mediana de supervivencia de 36 meses en los pacientes resecados y de 34 meses en los no resecados, con una supervivencia a 5 años del 31.7% y 16.9%, respectivamente ( $p=0.428$ ).

Tampoco se obtuvo un beneficio ES en la supervivencia con la resección de la EH cuando ésta estaba presente en el momento del diagnóstico ( $p=0.585$ ). Sin embargo, observamos que la mediana de supervivencia fue claramente mayor (29 meses) en el grupo de pacientes resecados que en el de no resecados (10 meses), con una probabilidad de supervivencia a 5 años del 10.9% para los pacientes resecados, sin que existiera ningún superviviente en el grupo de pacientes no resecados a 5 años.



## 10. Recidiva

### 10.1. Recidiva hepática o extrahepática

De los 100 pacientes de la serie, 66 presentaron algún tipo de recidiva; 45 de ellos tuvieron recidiva hepática (única = 30 pacientes, asociada a enfermedad EH = 15 pacientes) y los 21 restantes tuvieron recidiva exclusivamente EH.

No se encontraron diferencias ES en relación con la edad, el sexo, la localización del tumor primario o el T anatomopatológico del TNM del tumor primario. Se observó un mayor porcentaje de afectación ganglionar (N+) en el tumor primario entre los pacientes que desarrollaron recidiva (84.8%), ya fuera hepática o EH, respecto a los que no la desarrollaron (62.5%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.013$ ).

Aunque los pacientes KRAS mutado presentaron recidiva con más frecuencia (84% vs 60% en los KRAS nativo), esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0.051$ ). Sí se encontraron diferencias ES en relación con la localización de la recidiva según el estado mutacional del KRAS. Los pacientes que presentaron recidiva extrahepática, ya fuera sincrónica con la recidiva hepática o de forma aislada, fueron con más frecuencia KRAS mutado (62.5% en pacientes con recidiva hepática + extrahepática y 76.9% en pacientes con recidiva extrahepática aislada) que los pacientes que presentaron únicamente recidiva hepática (33.3%) ( $p=0.048$ ).

Los pacientes con MH sincrónicas tuvieron un mayor porcentaje de recidiva (73.4%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.002$ ).

No se encontraron diferencias ES en relación con el número y tamaño de las MH, aunque sí se observó una mayor frecuencia de distribución bilateral de las mismas entre los pacientes que presentaron recidiva (62.1%) que entre los que no la presentaron (26.5%), siendo esta diferencia ES ( $p=0.001$ ).

Un mayor porcentaje de pacientes que presentaron recidiva (50%) fueron considerados inicialmente irresecables en el primer diagnóstico ( $p=0.004$ ) y precisaron

una hepatectomía mayor con más frecuencia (46.8%,  $p=0.025$ ), con un empleo más frecuente de RF intraoperatoria (34.8%,  $p=0.005$ ).

Los pacientes que presentaron recidiva tuvieron con más frecuencia el CEA al diagnóstico elevado (31.8%,  $p=0.011$ ) y el CA19.9 pre-hepatectomía elevado (36.4%,  $p=0.003$ ).

No hubo diferencias ES entre el margen de resección y la recidiva de la enfermedad, aunque ésta ocurrió en un 69.2% de los pacientes R1 frente al 60% en los pacientes R0. Al estratificar la recidiva según fuera puramente hepática, extrahepática o la combinación de ambas, un mayor porcentaje de pacientes R1 presentaron una recidiva exclusivamente hepática (41%, frente al 23.6% de los pacientes R0), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

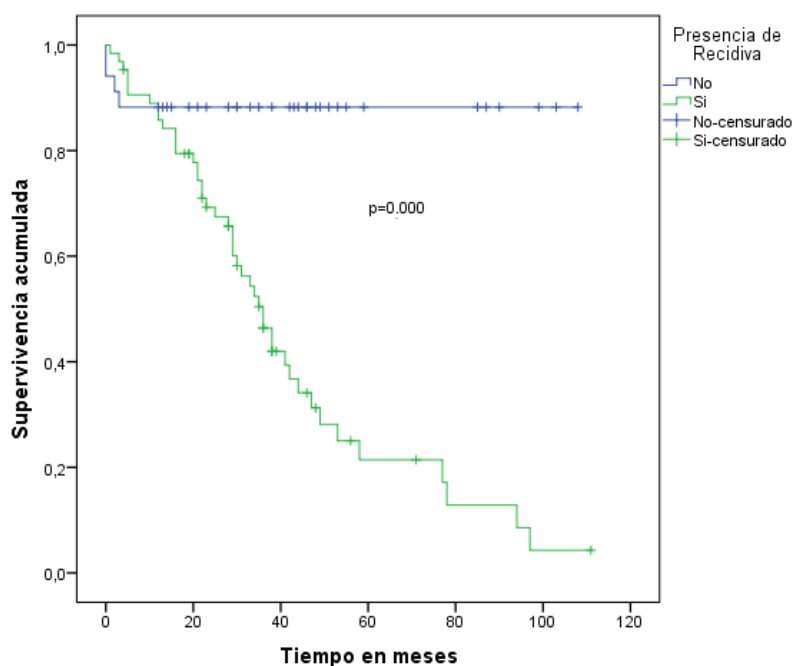
No hubo diferencias ES con la presencia de alteración anatomopatológica del hígado no tumoral entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias ES en relación a las complicaciones postoperatorias.

No se observaron diferencias significativas en relación con la QT, perioperatoria o pre-hepatectomía, ni tampoco con el empleo de anticuerpos monoclonales. Sí se objetivó que tanto el CEA al diagnóstico inicial como el CA19.9 pre-hepatectomía estaban elevados con más frecuencia en el grupo de pacientes que desarrollaron posteriormente recidiva de su enfermedad ( $p=0.011$  y  $p=0.003$ ).

El desarrollo de recidiva, ya fuera hepática o extrahepática, supuso una peor supervivencia. (Tabla 18 y Figura 30).

Supervivencia global		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Recidiva	No	.	88.2%	88.2%	88.2%	0.000
	Sí	36	85.2%	46.4%	21.4%	
Recidiva estratificada según localización	No	.	87.9%	87.9%	87.9%	0.000
	Hepática	36	93.3%	46.3%	20.3%	
	Hepática + EH	28	61.9%	46.4%	11.6%	
	EH	36	90.5%	49.2%	29.2%	

**Tabla 18.** Supervivencia global en relación con la presencia de recidiva  
EH: Extrahepática



**Figura 30.** Curva de SG en relación con la presencia o no de recidiva  
SG: Supervivencia global

La recidiva, ya fuera hepática o extrahepática, supuso un peor TFQ y SLE (Tabla 19).

				mediana	1 año	3 años	5 años	p
Recidiva estratificada según localización Enfermedad EH al diagnóstico	No	TFQ		.	91.2%	91.2%	91.2%	0.000
	Hepática			12	50%	37.1%	14.8%	
	Hepática + EH			3	13.3%	13.3%	13.3%	
	EH			12	47.6%	22.2%	14.8%	
	No	SLE		.	90.9%	90.9%	90.9%	0.000
	Hepática			5	25.8%	6.5%	0%	
	Hepática + EH			3	6.7%	6.7%	6.7%	
	EH			10	33.3%	9.5%	0%	

**Tabla 19.** TFQ y SLE en relación con la localización de la de recidiva  
TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico  
SLE: Supervivencia libre de enfermedad  
EH: Extrahepática

Se desglosaron los datos según si la recidiva fue reseada o no. De los 66 pacientes con recidiva, 24 fueron sometidos a cirugía con intención curativa (36.3%). De estos 24 pacientes, 17 tenían una recidiva exclusivamente hepática, 3 una recidiva hepática y EH simultánea, y los 4 restantes una recidiva EH aislada.

En los pacientes en los que se pudo llevar a cabo una cirugía resectiva de la recidiva (independientemente de su localización hepática o EH), la SG fue superior (mediana 58 meses) que en los que no llegaron a operarse (mediana 25 meses), con una probabilidad de supervivencia a 5 años del 40% en los pacientes operados, frente al 10.6% en los no operados ( $p=0.000$ ).

## 10.2. Recidiva hepática

Los pacientes que presentaron recidiva hepática fueron 45. En 15 de ellos la recidiva hepática fue sincrónica con la recidiva extrahepática. La mayoría de los pacientes (56.7%) con recidiva meramente hepática fueron sometidos a rehepatectomía (Tabla 20).

Recidiva		Nº pacientes	%
Hepática	Operada	17	37.8%
	No operada	13	28.9%
Hepática + EH	Operada	3	6.7%
	No operada	12	26.7%

**Tabla 20.** Tipo de recidiva y tratamiento de la misma  
EH: Extrahepática

Se analizaron las características de los pacientes con recidiva exclusivamente hepática y los pacientes con recidiva hepática y extrahepática, sin encontrar diferencias ES entre ambos grupos para ninguna de las variables estudiadas. Se observó un mayor

porcentaje de pacientes con KRAS mutado entre los que recidivaron tanto a nivel hepático como EH (62.5%) frente a los que recidivaron únicamente a nivel hepático (33.3%) ( $p=0.169$ , test Fisher). No se encontraron diferencias ES en relación con la SG entre ambos grupos.

Veinte de los 45 pacientes con recidiva hepática (asociada o no a recidiva extrahepática) fueron intervenidos con intención curativa, mientras que en los 25 restantes se optó por un tratamiento quimioterápico paliativo.

Cuando se compararon los pacientes con recidiva hepática, o hepática y extrahepática sincrónica según fueran sometidos a resección o no, las curvas de supervivencia presentaron una evolución similar, obteniéndose mejor resultado en los pacientes en los que se pudo llevar a cabo algún tipo de resección respecto a los pacientes no resecados y tratados con QT paliativa (Tabla 21).

Supervivencia		mediana	1 año	3 años	5 años	p
SG	Recidiva hepática resecada	58	100%	67.7%	33.8%	0.002
	Recidiva hepática + extrahepática resecada	47	100%	66.7%	0%	
	Recidiva No resecada	22	68.5%	25%	6.3%	

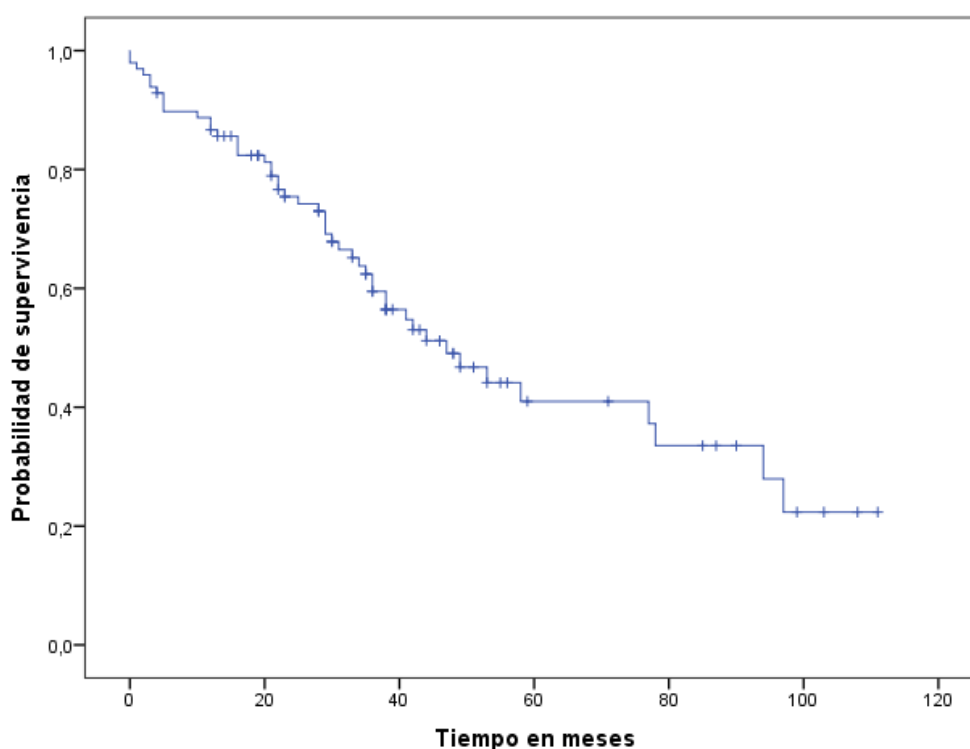
**Tabla 21.** Variables de seguimiento: SG según la recidiva hepática o hepática + extrahepática, fuera resecada o no  
SG: Supervivencia global

## 11. Supervivencia Global

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 32 meses, con un rango de 0 a 111 meses. La mediana de supervivencia fue de 47 meses (IC al 95%: 32.8–61.1 meses), con una probabilidad de supervivencia a los 5 años fue de 41% (Tabla 22). La curva de supervivencia global de la serie se muestra en la Figura 31.

SG	1 año (IC 95%)	3 años (IC 95%)	5 años (IC 95%)	9 años (IC 95%)
	<b>86.7%</b> (78.1%-92%)	<b>59.5%</b> (48%-69.1%)	<b>41%</b> (28%-53.4%)	<b>22.3%</b> (9%-39.2%)

**Tabla 22.** Supervivencia global (SG) de los pacientes operados de MH de CCR  
IC: Intervalo de confianza



**Figura 31.** Curva de supervivencia global de los pacientes operados

### 11.1. Factores del paciente y del tumor primario

No se encontraron diferencias ES en relación con la edad o el sexo de los pacientes, la localización del tumor primario, su clasificación TNM o el estado mutacional del KRAS (Tabla 23).

Supervivencia global		Mediana (meses)	P
Edad	≤ 70 años	47	0.848
	> 70 años	42	
Sexo	Mujer	58	0.322
	Hombre	42	
Tumor primario *	Recto	77	0.278
	Colon	44	
Tumor primario**	Colon Derecho	30	0.088
	Resto localizaciones	53	
T del TNM	T1-2-3	49	0.722
	T4	41	
N del TNM	N0	77	0.069
	N1-2	38	
Índice ganglionar	≤ 0.4	49	0.838
	> 0.4	47	
KRAS	Nativo	53	0.382
	Mutado	49	

**Tabla 23.** Comparación de los factores relacionados con el tumor primario y la Supervivencia Global

\*Supervivencia entre los tumores primarios localizados en recto y los localizados en colon.

\*\* Supervivencia entre colon derecho y resto de localizaciones

### 11.2. Metástasis hepáticas

No se encontraron diferencias ES en relación con la supervivencia según la presentación metacrónica o sincrónica de las MH, aunque ésta fue superior en la primera (73% y de 33.4% respectivamente, a los 5 años). Tampoco se encontraron diferencias ES en relación con el tamaño de las MH.

Donde sí se encontraron diferencias ES fue en relación con el número de MH y su distribución unilateral o bilateral (Tabla 24).

Supervivencia global		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Nº MH	≤ 3 MH	58	90.6%	67.2%	49.7%	0.019
	> 3 MH	29	79.1%	41.7%	20.8%	
Localización MH	Unilateral	94	94%	79.7%	62.1%	0.000
	Bilateral	29	78.9%	34.5%	15.5%	

**Tabla 24.** Número y localización de las MH relacionadas con la Supervivencia Global

MH: Metástasis Hepáticas

### 11.3. Resecabilidad inicial

La SG respecto a la resecabilidad está expuesta en el apartado 3.

### 11.4. Hepatectomía y Quimioterapia

No se encontraron diferencias ES en cuanto a la SG en relación con el tipo de resección llevada a cabo: no anatómica, anatómica o combinada. La extensión de la hepatectomía, el uso de RF intraoperatoria y la QT pre-hepatectomía (líneas y ciclos) influyeron de forma significativa en la SG (Tabla 25).



Supervivencia global		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Hepatectomía	Menor < 3 sg	77	94.9%	74.7%	53.4%	0.003
	Mayor ≥ 3 sg	25	76.9%	40.9%	26.5%	
RF intraoperatoria	No	77	91.9%	69.1%	50.5%	0.001
	Sí	29	70%	30%	11.3%	
QT pre-hepatectomía líneas	1 línea	53	91.2%	62.9%	45.5%	0.000
	> 1 línea	13	51.8%	32.4%	0%	
QT pre-hepatectomía ciclos	≤ 6 ciclos	49	92.5%	69.3%	48.6%	0.003
	> 6 ciclos	29	70.2%	39.8%	22.4%	

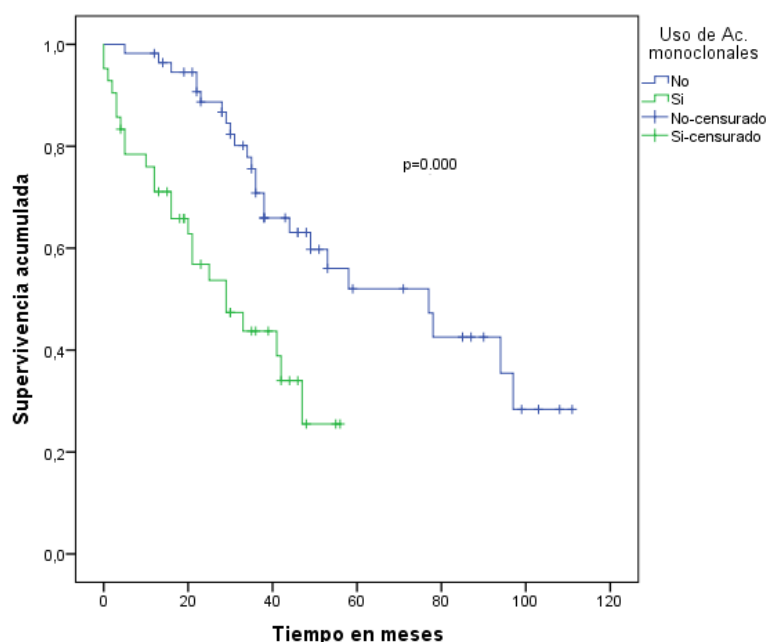
**Tabla 25.** Tipos de hepatectomía, uso de RF y quimioterapia pre-hepatectomía en relación con la Supervivencia Global

RF: Radiofrecuencia

Sg: Segmentos

QT: Quimioterapia

El empleo de Anticuerpos Monoclonales como tratamiento perioperatorio mostró una supervivencia menor (29 meses) que aquellos que no los recibieron (77 meses) (Figura 32).



**Figura 32.** Curva de supervivencia en relación con el empleo de anticuerpos monoclonales durante la QT perioperatoria  
QT: quimioterapia

### 11.5. Pronóstico

La radicalidad microscópica de la resección hepática (R0/R1) no mostró diferencias ES en relación con la SG. Tampoco se encontraron diferencias en la SG en los pacientes con histología normal o alterada del hígado no tumoral.

Existieron diferencias ES en cuanto a la SG en relación con la puntuación en la escala de Fong, tanto al estratificar los pacientes en dos grupos (Fong bajo o alto) como en tres grupos (Fong bajo, intermedio o alto) (Tabla 26).

Las complicaciones tras la cirugía de las MH produjeron un impacto negativo en la SG, tanto por su presencia, como por la gravedad de las mismas (Clavien-Dindo) (Tabla 26).

Los valores de CEA al diagnóstico y de CA 19.9 tuvieron significación estadística con la SG (Tabla 26).

Supervivencia global		Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
FONG (dos)	Fong 1-2	77	93.7%	73.9%	58.2%	0.002
	Fong 3-4-5	33	79.8%	44.7%	24.4%	
FONG (tres)	Fong 1-2	77	93.7%	73.9%	58.2%	0.000
	Fong 3	44	83.9%	64.7%	32%	
	Fong 4-5	25	73%	18.5%	12.4%	
Complicaciones	No	77	98%	71.3%	53.7%	0.011
	Sí	31	74.7%	46.8%	27%	
Complicaciones	No	77	98%	71.3%	53.7%	0.000
	Menor (I-IIIa)	58	81.3%	58.5%	40.9%	
	Mayor (IIIb-V)	23	60%	22.5%	0%	
CEA al diagnóstico	≤ 60 ng/ml	77	89.2%	67.4%	50.2%	0.007
	> 60 ng/ml	29	78.6%	35.1%	15.6%	
CA 19.9 pre-hepatectomía	Normal	53	90.3%	66%	42.3%	0.049
	Elevado	35	76.3%	43.2%	34.6%	

**Tabla 26.** SG en relación con los marcadores tumorales, complicaciones postoperatorias y la Escala de Fong  
SG: Supervivencia global

### 11.6. Enfermedad Extrahepática y Recidiva

La SG respecto a la enfermedad extrahepática está expuesta en el apartado 9.

La SG respecto a la recidiva está expuesta en el apartado 10.

### 11.7. Análisis multivariable de supervivencia

Se llevó a cabo un modelo de regresión múltiple de supervivencia de Cox. Para ello se introdujeron en los modelos de regresión las diferentes covariables para el estudio de los fenómenos de confusión e interacción. Se calcularon las razones de riesgo (hazard ratio: HR), ajustando la supervivencia por las diferentes covariables.

Las covariables incluidas en el modelo fueron aquellas significativas en el análisis univariable ( $p < 0.05$ ) o aquellas clínicamente relevantes con una  $p < 0.10$  en el análisis univariable: MH sincrónicas vs. metacrónicas, localización unilateral vs. bilateral, número de MH  $\leq 3$  vs.  $> 3$ , resecabilidad inicial (resecable vs. irresecable), hepatectomía mayor vs. menor, resección no anatómica vs. anatómica o combinada, empleo de RF intraoperatoria, presencia o no de complicaciones postoperatorias, score de Fong bajo vs. alto, niveles de CEA al diagnóstico mayores o  $\leq 60$  ng/ml, empleo de 1 o más líneas y de 6 o más ciclos de QT perioperatoria, uso de Ac. monoclonales, presencia o no de enfermedad EH, desarrollo o no de recidiva.

La única variable significativa del modelo de regresión de Cox fue la localización de las MH (unilateral o bilateral). La localización bilateral de las metástasis hepáticas aumenta la razón de riesgo de muerte 6.1 veces (HR 6.1, IC al 95% de 1.6 – 23.3 meses,  $p=0.008$ ).

## 12. Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico y Supervivencia libre de enfermedad

La mediana tiempo hasta la aparición de recidiva irresecable o tiempo hasta el fracaso quirúrgico (TFQ) fue de 30 meses, con una probabilidad de estar vivo sin recidiva irresecable a los 5 años del 40.1% (Tabla 27).

La mediana tiempo hasta la aparición de primera recidiva o supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 11 meses, con una probabilidad de estar vivo sin recidiva a los 5 años del 25.6% (Tabla 27).

	<b>1 año</b> (IC 95%)	<b>3 años</b> (IC 95%)	<b>5 años</b> (IC 95%)	<b>9 años</b> (IC 95%)
<b>TFQ</b> (recidiva irresecable)	<b>57.8%</b> (47.4%-66.7%)	<b>48%</b> (37.5%-57.7%)	<b>40.1%</b> (27.8%-52%)	<b>35.1%</b> (21.4%-49%)
<b>SLE</b> (recidiva)	<b>45.6%</b> (35.6%-55.1%)	<b>32.9%</b> (23.6%-42.5%)	<b>25.6%</b> (15.8%-36.6%)	<b>22.2%</b> (11.9%-34%)

**Tabla 27.** Tiempo hasta fracaso quirúrgico (TFQ) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes operados de MH de CCR

IC: Intervalo de confianza

### 12.1. Factores del paciente y del tumor primario

La afectación ganglionar del tumor primario incidió de manera negativa sobre la SLE (Tabla 28).

<b>SLE</b>		<b>1 año</b>	<b>3 años</b>	<b>5 años</b>	<b>p</b>
N0 vs N+	N0	59.1%	53.2%	53.2%	0.023
	N+	41.6%	26.7%	17.8%	

**Tabla 28.** SLE según afectación ganglionar del tumor primario

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

## 12.2. Metástasis hepáticas

La presentación sincrónica de las MH se asoció a un menor TFQ y menor SLE que la presentación metacrónica de forma significativa. También influyó de manera negativa el número de MH y su distribución unilateral o bilateral (Tabla 29 y Figura 33).

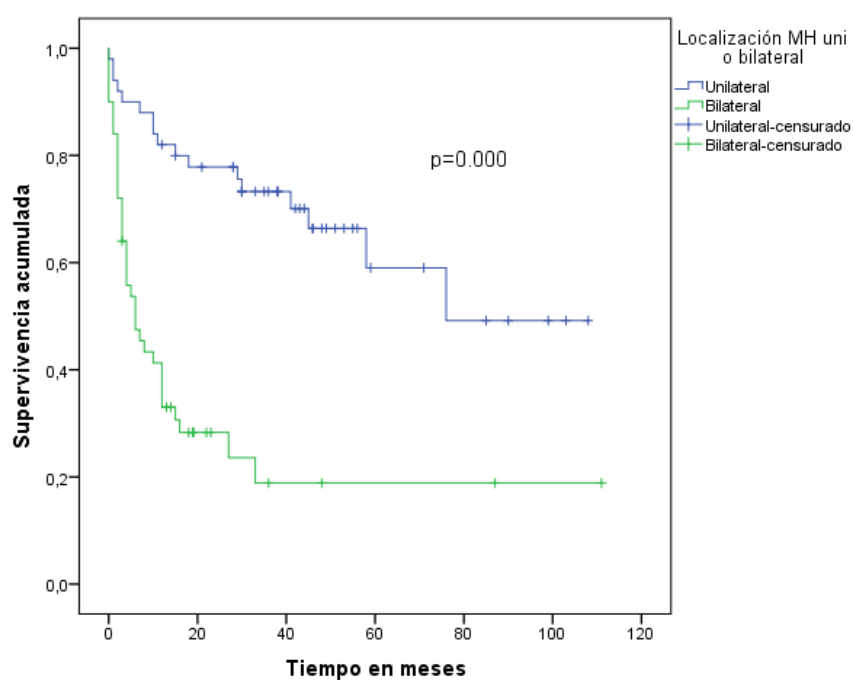
			Mediana	1 año	3 años	5 años	<i>p</i>
Presentación MH	Metacrónica	TFQ	58	71.4%	71.4%	47.6%	0.041
	Sincrónica		16	54.1%	41.1%	35.5%	
	Metacrónica	SLE	.	66.7%	61.5%	61.5%	0.004
	Sincrónica		8	40%	24.5%	17.2%	
Nº MH	≤ 3 MH	TFQ	58	71.9%	59.5%	47.2%	0.001
	> 3 MH		6	32%	28.5%	28.5%	
	≤ 3 MH	SLE	25	59.4%	42.3%	33.8%	0.000
	> 3 MH		4	20.4%	16.3%	10.9%	
Localización MH	Unilateral	TFQ	76	82%	73.3%	59%	0.000
	Bilateral		6	33.3%	18.9%	18.9%	
	Unilateral	SLE	59	74%	54.7%	44.9%	0.000
	Bilateral		4	16.6%	9.2%	4.6%	

**Tabla 29.** TFQ y SLE en relación con los factores dependientes de las MH

MH: metástasis hepáticas

TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad



**Figura 33.** Curva de TFQ según localización (unilateral o bilateral)  
TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

### 12.3. Resecabilidad inicial

El TFQ y SLE respecto a la resecabilidad inicial está expuesta en el apartado 3.

### 12.4. Hepatectomía y Quimioterapia

A diferencia de los que ocurría en relación a la SG, para el TFQ y para la SLE sí se han encontrado diferencias ES en relación con el tipo de resección realizada (no anatómica, anatómica o combinada) (Tabla 30).

			mediana	1 año	3 años	5 años	p
Tipo resección hepática	No anatómica	TFQ	.	83.3%	68.4%	55.3%	0.005
	Anatómica		18	57.1%	46.6%	38.8%	
	Anatómica + No anatómica		7	37%	32.4%	32.4%	
	No anatómica	SLE	29	61.1%	40.3%	17.6%	0.021
	Anatómica		15	53.8%	36.2%	36.2%	
	Anatómica + No anatómica		5	25.9%	25.9%	17.3%	
Hepatectomía	Menor < 3 sg	TFQ	76	78%	66%	51.8%	0.000
	Mayor ≥ 3 sg		6	31.1%	23%	23%	
	Menor < 3 sg	SLE	29	64.4%	47.3%	37.9%	0.000
	Mayor ≥ 3 sg		4	19.8%	11.9%	7.9%	

**Tabla 30.** TFQ y SLE en relación con el tipo de resección hepática y la extensión de la hepatectomía

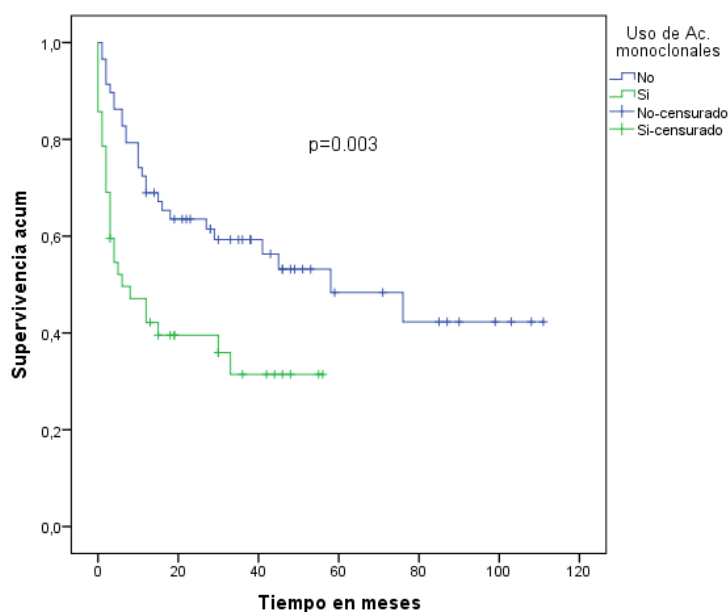
TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

Sg: Segmentos

No se encontraron diferencias ES en el TFQ o en la SLE en relación con la QT perioperatoria, tanto en el número de líneas empleadas como en el número de ciclos. Sin embargo, los pacientes que recibieron 1 Línea de QT pre-hepatectomía tuvieron una mediana de TFQ y SLE mayor (33 y 8 meses) que los pacientes que recibieron > 1 línea de tratamiento (mediana de 3 meses para ambas variables),  $p=0.001$  y  $p=0.003$ , respectivamente. Lo mismo ocurrió en relación con los Ciclos de QT pre-hepatectomía, siendo el TFQ y la SLE de los pacientes que recibieron > 6 ciclos significativamente menor que los que recibieron 6 ciclos o menos ( $p=0.005$  y  $p=0.003$ , respectivamente).

Los pacientes que recibieron Anticuerpos Monoclonales durante su tratamiento perioperatorio presentaron una mediana de TFQ y SLE menor (6 y 5 meses respectivamente) que aquellos que no los recibieron (58 y 15 meses, respectivamente) (Figura 34).



**Figura 34.** Curva de TFQ en relación con el empleo de anticuerpos monoclonales durante la QT perioperatoria  
 TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico  
 QT: Quimioterapia

### 12.5. Pronóstico

Existieron diferencias ES en cuanto al TFQ en relación con la puntuación en la escala de Fong, tanto al estratificar los pacientes en dos grupos (Fong bajo o alto) como en tres grupos (Fong bajo, intermedio o alto) (Tabla 31).

Las complicaciones tras la cirugía de las MH produjeron un impacto negativo sobre el TFQ y la SLE, tanto su presencia, como la gravedad de las mismas (Clavien-Dindo) (Tabla 31).



			Mediana	1 año	3 años	5 años	p
FONG (dos)	Fong 1-2	TFQ	58	70.8%	63.7%	46.4%	0.010
	Fong 3-5		12	45.4%	32.7%	32.7%	
FONG (tres)	Fong 1-2	TFQ	58	70.8%	63.7%	46.4%	0.002
	Fong 3		29	56.7%	44.5%	44.5%	
	Fong 4-5		6	26.3%	14%	14%	
Complicaciones hepatectomía	No	TFQ	.	67.3%	57.5%	50.3%	0.009
	Sí		12	47.3%	37.5%	29.5%	
	No	SLE	18	55.8%	40.8%	30.6%	0.032
	Sí		7	34.5%	24.4%	20.3%	
Complicaciones hepatectomía estratificadas	No	TFQ	.	67.3%	57.5%	50.3%	0.002
	Menor (I-IIIa)		27	54.5%	47.4%	36.1%	
	Mayor (IIIb-V)		7	29.6%	14.8%	14.8%	
	No	SLE	18	55.8%	40.8%	30.6%	0.008
	Menor (I-IIIa)		8	42.4%	31.9%	26.6%	
	Mayor (IIIb-V)		5	15.2%	7.6%	7.6%	

**Tabla 31.** TFQ en relación con puntuación en la escala de Fong en dos y tres estratos y TFQ y SLE en relación con las complicaciones postoperatorias tras la hepatectomía.

TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

La radicalidad microscópica de la resección hepática y la presencia de alteraciones histológicas en el hígado no tumoral, no mostraron diferencias ES en relación con el TFQ ( $p=0.937$  y  $p=0.206$  respectivamente) o con la SLE ( $p=0.095$  y  $p=0.249$ ). Cabe destacar que la mediana de SLE fue mayor en los pacientes R0 (19 meses) que en los pacientes R1 (8 meses), y que en los pacientes con histología normal tuvieron una mediana de SLE de 29 meses, mientras que los de histología alterada tuvieron una mediana de SLE de 8 meses.

En relación con los niveles de CEA y CA19.9, tanto al diagnóstico como pre-hepatectomía, los pacientes con niveles elevados tuvieron una mediana de TFQ menor que los que tenían niveles bajos o normales, alcanzando la significación estadística todos excepto el CA19.9 al diagnóstico. Para la SLE solo alcanzó la significación estadística el valor de CEA al diagnóstico (Tabla 32).

			Mediana	1 año	3 años	5 años	p
CEA al diagnóstico	≤ 60 ng/ml	TFQ	58	64.2%	56.3%	47.4%	0.005
	> 60 ng/ml		7	37.5%	23.8%	17.9%	
	≤ 60 ng/ml	SLE	12	49.6%	40.4%	33.1%	0.020
	> 60 ng/ml		6	33.3%	12.5%	6.3%	
CEA pre-hepatectomía	≤ 60 ng/ml	TFQ	33	59.9%	49.4%	42.3%	0.037
	> 60 ng/ml		2	28.6%	28.6%	14.3%	
CA19.9 pre-Hepatectomía	Normal	TFQ	.	64.1%	53.6%	50.6%	0.018
	Elevado		10	40.7%	33.3%	19%	

**Tabla 32.** TFQ según los niveles de CEA al diagnóstico y pre-hepatectomía y CA19.9 pre-hepatectomía y SLE según los niveles de CEA al diagnóstico

TFQ: Tiempo hasta el fracaso quirúrgico

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

## 12.6. Enfermedad Extrahepática y Recidiva

El TFQ y la SLE respecto a la enfermedad extrahepática está expuesta en el apartado 9.

El TFQ y la SLE respecto a la recidiva está expuesta en el apartado 10.

## 12.7. Análisis multivariable de supervivencia

En el modelo de regresión múltiple de supervivencia de Cox para el TFQ se encontró que la única variable significativa fue la localización de las MH (unilateral o bilateral). La localización bilateral de las metástasis hepáticas aumenta la razón de riesgo de recidiva irresecable 6.3 veces (HR 6.3, IC al 95% de 1.7 – 23.5 meses,  $p=0.007$ ).

Para la SLE se encontraron dos variables significativas en modelo de regresión de Cox:

- a. La localización bilateral de las metástasis hepáticas aumenta la razón de riesgo de aparición de primera recidiva 3.2 veces respecto a la localización unilateral (IC de 95% de 1.4 – 7.1 meses) ( $p=0.005$ ).
- b. La resecabilidad inicial tiene una HR de 0.5 (IC de 95% de 0.2 – 0.9 meses) ( $p=0.044$ ), esto es, que el ser considerado inicialmente resecable actúa como factor protector, disminuyendo la razón de riesgo de aparición de primera recidiva un 50%.

## **VI. DISCUSIÓN**



Hace tan solo quince años el diagnóstico de CCR en estadio IV suponía una supervivencia a 5 años inferior al 1% <sup>(50)</sup>, y solo una minoría de pacientes con afectación hepática limitada, eran candidatos a cirugía con intención curativa.

Las mejoras de la técnica quirúrgica y el desarrollo de nuevas tecnologías para la destrucción tumoral in situ han contribuido a mejorar las opciones de tratamiento de estos pacientes, consiguiendo tasas de resecabilidad y supervivencia mayores. La cirugía es por tanto uno de los pilares del tratamiento del CCR y por ello resulta imprescindible establecer unos estándares de calidad en el manejo multidisciplinar de estos pacientes.

## 1. Tumor primario

Al contrario que en otros estudios <sup>(41,51,52)</sup>, en esta serie la **edad** no resultó ser un factor pronóstico de supervivencia relevante en si mismo, no obstante, observamos que el grupo de pacientes menores de 70 años presentaron con más frecuencia MH sincrónicas que el grupo de pacientes de mayor edad, siendo la sincronidad un factor de mal pronóstico ampliamente descrito <sup>(40,41,53,54)</sup>.

La **localización** del tumor primario en colon derecho se asocia a un peor pronóstico <sup>(55-57)</sup>, lo cual parece estar en relación con la presencia de mutaciones en el gen BRAF, que aparecen de forma casi exclusiva en pacientes con tumores en dicha localización, siendo su presencia excepcional en cáncer de colon izquierdo y recto <sup>(58-60)</sup>.

Aunque algunos trabajos sugieren que existe una influencia de la localización del tumor primario sobre el momento de aparición y la extensión de la diseminación tumoral metastásica <sup>(55,61)</sup>, estos datos no se encontraron en los pacientes estudiados. Tampoco se encontraron diferencias ES en cuanto a la supervivencia global, aunque sí se observó que en los pacientes que tenían el tumor primario localizado en colon derecho fue más frecuente la afectación ganglionar (88.8%). Esta afectación ganglionar en si misma es un factor de mal pronóstico ampliamente descrito <sup>(6,40,62)</sup>. Así, en esta serie, fue más frecuente la afectación ganglionar (N+) en los pacientes que desarrollaron

enfermedad extrahepática que en los que no lo hicieron (88.7% vs 64.4%), lo que se tradujo en una menor SLE (17.8% a 5 años en los N+ vs. 53.2% en los pacientes N0).

Varios estudios han sugerido la importancia del **índice ganglionar** (ganglios afectados / ganglios resecados) como factor pronóstico, aunque el punto de corte para establecer los grupos de comparación varía entre las distintas publicaciones. En esta serie se estableció como punto de corte el valor 0.4 (pacientes con afectación del 40% o menos de los ganglios resecados), que es el más habitual en las publicaciones más recientes <sup>(63–66)</sup>. Este índice solo tuvo valor ES en lo que respecta al margen de resección (R0/R1), que se encontró afecto con más frecuencia en los pacientes con un índice ganglionar > 0.4 (72.7% vs 37.3%).

El **KRAS** se encontraba mutado en el 45% de los casos, porcentaje similar a lo publicado en la literatura <sup>(67–69)</sup>. Los pacientes KRAS mutado tienen una peor supervivencia global <sup>(70–72)</sup>, sin embargo en esta serie no encontramos diferencias ES en relación con la SG.

Los pacientes KRAS mutado tuvieron una tasa de R1 muy superior (60%) a la de los KRAS nativo (31%). Aunque no se encontraron diferencias ES entre los pacientes KRAS nativo y KRAS mutado en relación con el número, el tamaño o la distribución de las MH, observamos que los pacientes que precisaron la combinación de resecciones anatómicas con no anatómicas (en los que se presupone una mayor carga tumoral), la afectación del margen de resección (R1) fue muy superior en el grupo de KRAS mutado (88.9%). No se han encontrado en la revisión bibliográfica llevada a cabo otros estudios que hagan referencia a un hallazgo similar a este. A pesar de estas diferencias, no se objetivó un impacto significativo del estado mutacional de KRAS sobre la supervivencia.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, en los pacientes KRAS mutado y en aquellos con un índice ganglionar > 0.4, habría que plantear la modificación del protocolo de tratamiento quirúrgico, valorando la necesidad de asociar alguna determinación complementaria intraoperatoria que confirme la radicalidad microscópica de la resección quirúrgica, especialmente en los pacientes que precisen combinación de resecciones anatómicas y no anatómicas. También habría que valorar la necesidad de administrar un tratamiento sistémico complementario más agresivo en estos pacientes.

## 2. Metástasis

La mayoría de series <sup>(40,41,73,74)</sup> describen un mayor porcentaje de pacientes con MH metacrónicas que sincrónicas, mientras que en la nuestra ocurre justo lo contrario, con un porcentaje muy superior (79%) de MH sincrónicas. El porcentaje de pacientes con MH **sincrónicas** parece estar aumentando <sup>(75)</sup>, lo cual probablemente sea debido a la mejora de las técnicas diagnósticas que llevan a una detección más temprana de la enfermedad. En la literatura se pueden encontrar múltiples definiciones sobre lo que se entiende por una MH sincrónica, siendo imperiosa la necesidad de establecer una definición consensuada para favorecer la homogeneidad en los trabajos científicos. El grupo EGOSLIM (*Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases*, grupo de expertos del manejo oncoquirúrgico de metástasis hepáticas) propone una definición basada en un consenso internacional que define las MH sincrónicas como aquellas detectadas antes o de forma simultánea con el tumor primario, y metacrónicas como aquellas detectadas después del diagnóstico del tumor primario. A su vez distingue entre metacrónicas tempranas (diagnosticadas en los primeros 12 meses) y tardías (más de 12 meses después del tumor primario) <sup>(11)</sup>. En esta serie se han considerado MH sincrónicas aquellas detectadas al diagnóstico del tumor primario o hasta tres meses después del mismo, siguiendo la definición empleada en el registro internacional de metástasis hepáticas LiverMetSurvey, en el que participa el Hospital Universitario de Fuenlabrada desde su creación en 2004.

La sincronidad es un factor desfavorable de supervivencia, ya que se asocia a un mayor riesgo de recidiva <sup>(11,32,41,76,77)</sup>, lo que penaliza los resultados de esta serie. Sin embargo, la cifras de SG obtenidas fueron similares a las de otras series publicadas <sup>(78,79)</sup>.

Entre los pacientes estudiados, la presentación sincrónica de las metástasis hepáticas tuvo una supervivencia a 5 años mucho menor (33.4%) que la presentación metacrónica (73%). Esta peor supervivencia podría ser debida a la mayor carga y agresividad tumoral observada, puesto que estos pacientes tenían mayor número de MH que los metacrónicos y una distribución bilateral de las mismas mucho más frecuente. Por ello, entre los pacientes con MH sincrónicas, hasta un 46.8% fueron considerados inicialmente irresecables, mientras que tan solo el 14.3% de los metacrónicos lo fueron.



El mayor número y tamaño de las MH implicó un mayor porcentaje de hepatectomías mayores en este grupo, lo que supuso una mayor tasa de complicaciones postoperatorias y por tanto, una estancia hospitalaria más prolongada.

Esta agresividad tumoral probablemente sea también responsable de la mayor recidiva (hepática y/o extrahepática) en el grupo de MH sincrónicas, lo cual se tradujo en un TFQ y una SLE claramente menor.

La presencia de más de una MH al diagnóstico fue considerada como factor de mal pronóstico para algunos autores como Nordlinger et al.<sup>(41)</sup> y Fong et al.<sup>(40)</sup> a finales de los 90; sin embargo, trabajos más recientes (Adam et al.<sup>(80)</sup> y Pawlik et al.<sup>(49)</sup>), establecen el punto de corte en 3 MH, que es el que se ha utilizado. Acorde con estos trabajos, encontramos una influencia ES del número de MH sobre la recidiva, la SG, el TFQ y la SLE.

Además, el número de MH se correlacionó directamente con el tamaño y la distribución bilobar de las mismas, lo que determinó que se llevasen a cabo un mayor porcentaje de hepatectomías mayores (82.4%) entre los pacientes con más de 3 MH. A pesar de la correlación entre el tamaño y el número de las MH, el tamaño en sí mismo no fue un factor independiente de mal pronóstico en esta serie, lo que está en consonancia con otros autores<sup>(81-83)</sup>.

La **localización bilateral** de las MH fue el único factor significativo sobre la SG en el modelo de regresión de Cox, con una HR de 6.1.

También fue significativa la bilateralidad en este modelo respecto al TFQ (HR 6.3) y la SLE (HR 3.2), siendo por tanto el factor pronóstico más relevante encontrado.

Aunque para algunos autores la localización bilateral se considera un factor de mal pronóstico<sup>(40,41,73)</sup>, para otros solo supone una cuestión técnica por la dificultad para conseguir una adecuada resección con márgenes negativos y un adecuado volumen del remanente hepático<sup>(84)</sup>.

El empleo de RF intraoperatoria y la necesidad de embolización portal fue más frecuente en estos pacientes, en los que se realizaron predominantemente hepatectomías mayores (68.8%), siendo habitual la resección o RF de lesiones localizadas en el

remanente hepático. Esta mayor agresividad quirúrgica se tradujo en un mayor número de complicaciones postoperatorias, con un porcentaje de complicaciones graves (grado IIIb-V) del 21.6% en los pacientes que precisaron una hepatectomía mayor.

Además la bilateralidad se asoció con una mayor tasa de recidiva hepática, que supuso una SLE a 5 años muy inferior (4.6%) respecto al grupo de MH unilaterales (44.9%), hallazgo descrito en otros estudios <sup>(42,85)</sup>. Todo ello parece contribuir a la menor SG de estos pacientes, que presentaron una probabilidad de supervivencia a 5 años del 15.5%, frente al 62.1% de los pacientes con MH unilaterales.

Por todo ello, habría que plantear en estos pacientes con una enfermedad más diseminada al diagnóstico unas estrategias terapéuticas más agresivas, con el fin de equiparar sus resultados a los obtenidos en el resto de pacientes de esta serie.

### 3. Resecabilidad

La selección de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico con intención curativa ha ido cambiando en los últimos años con la modificación de los criterios de resecabilidad. Se ha pasado de los criterios “clásicos”, como los establecidos por el grupo de Ekberg et al. en 1986 <sup>(23)</sup> (menos de 4 metástasis, margen de resección de 1cm y ausencia de enfermedad extrahepática), a los consensuados por Adams en 2013 <sup>(24)</sup>. Estos últimos establecen la resecabilidad quirúrgica como la capacidad de extirpar todo el tejido tumoral viable dejando un mínimo de dos segmentos contiguos con adecuado flujo vascular y drenaje venoso y biliar.

La decisión sobre la resecabilidad conlleva una marcada complejidad puesta de manifiesto en el importante estudio de Jones et al. de 2012 <sup>(86)</sup>, donde 53 de los 110 pacientes estudiados, todos ellos tratados con quimioterapia paliativa y con enfermedad metastásica limitada al hígado, no habían sido evaluados por un cirujano hepático. Las imágenes disponibles del diagnóstico fueron evaluadas por seis cirujanos hepáticos, considerándose finalmente que el 63% de estos pacientes que habían sido tratados con QT paliativa eran potencialmente resecables, con un alto nivel de acuerdo inter-observador. De hecho, en tan solo un 10% de los pacientes los seis cirujanos estuvieron

de acuerdo en que eran claramente irresecables y debían recibir QT paliativa. Estos resultados resaltan la importancia de la presencia del cirujano hepático en la toma de decisiones de los pacientes con CCR estadio IV. También señala la ausencia de evidencia prospectiva de calidad para guiar el manejo de estos pacientes, lo que hace que encontremos importantes discrepancias en la tasa de resección según los centros. En este sentido Morris et al.<sup>(87)</sup> puso en evidencia la variabilidad de la tasa de resección en más de 100.000 pacientes operados de CCR en el Reino Unido, la cual difirió enormemente según las áreas y los hospitales analizados.

Son muchos los estudios retrospectivos que han tratado de identificar factores pronósticos y determinar su influencia a corto (morbimortalidad postoperatoria) y a largo plazo (supervivencia y recurrencia) tras la resección de las MH de CCR<sup>(40–42,88–91)</sup>, con el fin de seleccionar pacientes en los que evitar una cirugía innecesaria, decidir entre el tratamiento quirúrgico y/o tratamiento con QT, predecir el riesgo de recurrencia hepática y, finalmente, estimar tasas de supervivencia. Es decir, buscan estimar lo que podríamos llamar resecabilidad “oncológica”, no solo técnica.

La tasa de resecabilidad (pacientes resecados/pacientes operados) en este trabajo fue del 98% (solo en dos pacientes no se realizó la hepatectomía prevista por progresión de la enfermedad hepática y extrahepática). Esta tasa es la más elevada de las series nacionales revisadas, con cifras próximas al 80%<sup>(90)</sup>.

El porcentaje de pacientes considerados inicialmente irresecables en los que se consiguió una reducción suficiente de la carga tumoral hepática para permitir la resección quirúrgica fue del 62.5%, algo más elevado que lo publicado por otros autores (49%)<sup>(92–95)</sup>.

Los pacientes operados que fueron considerados inicialmente irresecables tuvieron más MH, de mayor tamaño, mayor frecuencia de presentación sincrónica y distribución bilateral, precisando por tanto con mayor frecuencia hepatectomías mayores, RF intraoperatoria o embolización/ligadura portal. Adicionalmente, muchos de ellos precisaron más de una línea de tratamiento quimioterápico perioperatorio, presentando además una mayor tasa de recidiva (82.5%) y una supervivencia menor (15.5% a los 5 años vs 62.1% en los pacientes resecables).

En el análisis multivariable de la serie, vimos que la determinación de resecabilidad en sí influyó de forma independiente en la SLE, por lo que el hecho de ser considerado resecable de entrada fue identificado como un factor protector (HR 0.5). Por tanto, en este trabajo, la determinación de la irresecabilidad inicial fue en sí misma un criterio predictivo de mal pronóstico y recurrencia, lo cual no ocurre en otras series <sup>(41,42)</sup>. Aunque la supervivencia fue claramente menor en el grupo de pacientes inicialmente irresecables respecto al grupo de pacientes resecables, ésta fue significativamente mayor que la de aquellos pacientes inicialmente irresecables que solo pudieron ser tratados con QT paliativa.

Los factores y las escalas pronósticas no son lo suficientemente fiables como para basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática. La cirugía es actualmente el tratamiento de elección y el único capaz de conseguir cifras de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente, por lo que no está justificado contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección microscópicamente radical (R0) <sup>(96)</sup>. Además, en todas las series publicadas hay supervivientes a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico, lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución <sup>(90,97)</sup>. En este sentido, en este trabajo algunos pacientes con mal pronóstico tienen una supervivencia (SG, TFQ y SLE) favorable. Por estas razones, no se deben mezclar las escalas pronósticas con los criterios de resecabilidad <sup>(98,99)</sup>.

Los criterios de resecabilidad deberían determinar qué pacientes son susceptibles de beneficiarse de la cirugía y en cuales ésta no aporta ningún beneficio ni mejora en la supervivencia (SG, TFQ y SLE).

En este sentido, se valoraron factores pre-hepatectomía que podrían ser de utilidad de cara a predecir qué pacientes se beneficiarían de la cirugía. Con las múltiples graduaciones empleadas para elaborar la escala, no se encontró ningún modelo de puntuación que permitiera discriminar aquellos pacientes en los que no se obtiene beneficio de supervivencia. Aunque la escala propuesta permite determinar qué pacientes van a tener una mejor o peor supervivencia, no es útil para predecir la recidiva. En cuanto a la utilidad para discriminar la mayor o menor supervivencia, no es

de extrañar su cualidad, no en vano incluye cuatro características que forman parte de la escala pronóstica de Fong, que como se mencionará más adelante, se cumple en los pacientes de este trabajo. Pero además tiene en cuenta otros factores no incluidos en la escala de Fong, como son la distribución bilateral de las MH así como la presencia y localización de la enfermedad EH, factores pronósticos muy relevantes en esta serie.

Es decir, en nuestra serie, todos los pacientes se beneficiaron de la cirugía en mayor o menor medida, mejorando claramente su supervivencia, sobre todo si se comparan con los pacientes que recibieron únicamente QT paliativa.

En este sentido, la recomendación habitual del CMT del Hospital Universitario de Fuenlabrada en los pacientes con MH consideradas inicialmente irresecables es la de comenzar con un esquema lo más activo posible de QT neoadyuvante que convierta en resecables el mayor porcentaje de pacientes, y una vez aminorada la masa tumoral hepática, ofertar la cirugía a todo paciente en el que sea posible extirpar la totalidad de la enfermedad neoplásica con un margen libre de tumor preservando un adecuado volumen de parénquima hepático remanente.

No obstante, la decisión sobre la resecabilidad hepática varía ampliamente según el cirujano que evalúe el caso, tal y como ha puesto de manifiesto Jones et al.<sup>(86)</sup>. La decisión última sobre la resecabilidad depende finalmente de la experiencia del cirujano hepático. Si tal como se ha mostrado en este estudio, todos los pacientes operados se benefician de la cirugía, sería imprescindible ofertar a todos ellos la posibilidad de ser valorados por un cirujano hepático realmente experimentado, y no que su supervivencia esté condicionada por la inexperiencia quirúrgica local, puesto que el límite lo pone la propia biología tumoral y no la cirugía.

Por todo ello, los criterios de resecabilidad no han de fundamentarse, tal y como parece indicarse en nuestro trabajo, en el número, tamaño, bilateralidad de las MH, valor de CEA o la enfermedad extrahepática; si no que deben basarse única y exclusivamente en la posibilidad de extirpar toda la enfermedad neoplásica con márgenes (R0) dejando un volumen de remanente hepático suficiente.

#### 4. Estrategia Quirúrgica

La actitud terapéutica en los cánceres colorrectales con MH metacrónicas en general no plantean grandes problemas a excepción de la aplicación de la QT preoperatoria (Figura 11).

Son los pacientes con MH sincrónicas los que suponen un reto en cuanto a su tratamiento. Antiguamente, se reservaban las resecciones hepáticas para los pacientes con MH fácilmente resecables mediante hepatectomías menores y con tumores primarios localizados exclusivamente en el colon derecho <sup>(100–104)</sup>. En la actualidad existen al menos tres estrategias terapéuticas diferentes (Resección Simultánea, Resección Diferida, Estrategia Inversa) (Figura 12).

Aunque el número de pacientes en los que se puede realizar una Estrategia **Simultánea** es muy variable <sup>(41,78,105,106)</sup>, los resultados de este trabajo, donde se aplicó esta estrategia al 30.4% de pacientes, son similares a los encontrados por otros grupos <sup>(107)</sup>. Los criterios “clásicos” para realizar este procedimiento incluyen según Adam: la ausencia de indicación de cirugía urgente del tumor primario (por complicaciones locales), que el tumor primario no sea localmente avanzado y que el tratamiento de la enfermedad hepática no implique una hepatectomía mayor (3 o más segmentos). Siguiendo estos criterios, se estima que menos del 50% de los pacientes son candidatos a una estrategia simultánea <sup>(108)</sup>. La realización de hepatectomías mayores junto con la colectomía podría asociarse a un mayor número de complicaciones <sup>(109)</sup>, por lo que la resección simultánea en estos pacientes no es una práctica extendida, aunque cada vez son más los grupos que abogan por la seguridad de esta estrategia <sup>(106,109–112)</sup>.

En el Hospital Universitario de Fuenlabrada el Comité Multidisciplinar de Tumores realiza la indicación de estrategia Simultánea con hepatectomía mayor en los casos de pacientes sin comorbilidad, con buena respuesta a la QT neoadyuvante y con biología tumoral favorable. Se descartan para abordaje simultáneo con hepatectomía mayor los casos de pacientes con tumor primario sintomático (perforación/obstrucción no resuelta) o en los que se prevean dificultades técnicas en la resección colónica (tumores avanzados o de localización rectal); pacientes con comorbilidad grave o volumen del remanente hepático insuficiente.

En los últimos años ha surgido el uso de la **Estrategia Inversa**, esto es, el tratamiento inicial de las MH tras la administración de QT neoadyuvante, seguida de la resección del tumor primario, con o sin radio/quimioterapia de intervalo <sup>(34,36,110,113-120)</sup>. Esta estrategia surge a raíz del planteamiento de que es la enfermedad metastásica hepática, y no el tumor primario, la principal causa de muerte en estos pacientes. Este abordaje se considera especialmente beneficioso en pacientes con cáncer rectal que precisan radio/quimioterapia neoadyuvante, ya que se consigue un control precoz de la enfermedad hepática y una mayor tasa de resecciones R0 y supervivencia <sup>(36,114)</sup>.

Las principales limitaciones de la estrategia inversa son: la posibilidad de progresión del tumor primario hacia la irresecabilidad (algo que ocurre en un número muy escaso de pacientes <sup>(36)</sup>) y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el tumor primario (hemorragia, obstrucción o perforación); lo que ocurre en <10% de los pacientes con tumores asintomáticos que reciben esquemas de quimioterapia efectivos <sup>(121)</sup>. Esta estrategia no está recomendada en aquellos pacientes con tumores primarios sintomáticos, ya que las complicaciones derivadas del mismo son esperables <sup>(34,122)</sup>.

La Estrategia Inversa se ha llevado a cabo en 14 de los 79 pacientes con MH sincrónicas (17.7%), número similar al de las series más importantes publicadas, como la de Verhoef <sup>(114)</sup>, Mentha <sup>(113)</sup> y De Jong <sup>(115)</sup>. Se pudo completar el tratamiento en 13 de los 14 pacientes (92.8%), resultado que es superior a lo publicado por los citados autores <sup>(113-115)</sup>, que oscila entre el 66% y el 86%.

Esta estrategia está reservada para pacientes con elevada carga tumoral hepática y/o resección hepática prevista compleja, con tumor primario asintomático (o con síntomas leves, como el sangrado, controlable mediante el tratamiento neoadyuvante), en los que el CMT estimó que la enfermedad hepática era el principal factor limitante de resecabilidad y supervivencia, interesando por tanto su control de forma precoz, intentando reducir así las posibilidades de progresión hepática hacia la irresecabilidad <sup>(116,123)</sup>.

En la comparación realizada entre los pacientes de Estrategia Inversa y **Resección Diferida** no se encontraron diferencias en cuanto a las complicaciones o la supervivencia (SG, TFQ o SLE); a pesar de que los pacientes de Estrategia Inversa

fueron considerados inicialmente irresecables en el 71% de los casos, frente al 46% de Resección Diferida.

Aunque la Estrategia Inversa se utilizó con mayor frecuencia en los tumores rectales (64%) y el número de pacientes fue relativamente bajo, (no obstante, fue porcentualmente elevado en comparación con los estudios revisados <sup>(113–115)</sup>); puede considerarse a priori un método terapéutico válido que consigue resultados similares a la Resección Diferida. Su uso permite, aparentemente, que el número de pacientes que se benefician de una cirugía con intención curativa sea mayor, mejorando no solamente su calidad de vida, sino su supervivencia.

Además, hay que tener en cuenta que los factores pronósticos favorables en el grupo de Resección Diferida (pacientes inicialmente resecables, con menos carga tumoral, menos hepatectomías mayores o resecciones anatómicas) pueden deberse en parte a que no hemos cuantificado el número de pacientes cuyas MH progresaron hacia la irresecabilidad tras la cirugía del CCR y que no completaron por tanto el tiempo hepático, con lo que se genera un grupo residual con pronóstico más favorable en base a la propia biología del tumor, aunque este porcentaje se estima que es prácticamente nulo actualmente <sup>(124)</sup>.

## 5. Hepatectomía

La Ecografía Intraoperatoria (ECOI) tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Aunque se trata de una técnica explorador-dependiente, por sí sola es la técnica de mayor rendimiento diagnóstico, por encima de la ecografía convencional, la TC y la palpación intraoperatoria. Es capaz de detectar hasta un 5-16% de lesiones no vistas preoperatoriamente en la TC o no detectadas con la palpación intraoperatoria, cambiando la estrategia quirúrgica entre el 9% y el 27% de los pacientes <sup>(125–128)</sup>. El uso cada vez más extendido de la RM hepática hace que cada vez sean más las lesiones que se consiguen identificar de forma preoperatoria <sup>(129)</sup>. La combinación de la ECOI con la palpación intraoperatoria es capaz de detectar prácticamente el 100% de las lesiones hepáticas <sup>(130,131)</sup>.



La ECOI se utiliza de forma rutinaria en el Hospital Universitario de Fuenlabrada tras la inspección de la cavidad abdominal y la palpación cuidadosa del hígado.

Su uso rutinario permite teóricamente aumentar el porcentaje de segmentectomías y disminuir el número de resecciones ampliadas con lo que se consigue aumentar el parénquima hepático remanente, factor trascendental para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria, principalmente en intervenciones sobre pacientes con un hígado cirrótico, o que han recibido QT neoadyuvante prolongada, o que se han sometido a una hepatectomía previa.

Las lesiones no palpables, profundas o próximas a los grandes vasos deben tratarse con mayor agresividad mediante resección segmentaria o hepatectomía reglada y, en el caso de lesiones superficiales múltiples o cuando haya dudas de la reserva hepática, son aconsejables las resecciones limitadas o conservadoras, siempre intentando asegurar un adecuado margen de resección <sup>(132,133)</sup>.

Se llevaron a cabo un 38.5% de **Resecciones Hepáticas Mayores** (más de 3 segmentos), porcentaje similar al de otros grupos <sup>(102,134,135)</sup>, correspondiendo la mayoría de estas (94.6%) a MH sincrónicas. Los pacientes que precisaron hepatectomías mayores tuvieron un mayor número, tamaño, bilateralidad de las MH, con una tasa de irresecabilidad inicial más elevada (75.7%) y por lo tanto a una mayor complejidad técnica. Esto se tradujo en una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria, hallazgo similar al de otros grupos <sup>(136)</sup>. Es posible que esta mayor tasa de complicaciones esté influenciada por el empleo de QT preoperatoria más prolongada en este grupo de pacientes y por el uso frecuente de anticuerpos monoclonales.

La tasa de recidiva fue claramente mayor en el grupo sometido a hepatectomía mayor (78.4% vs 55.9%), contribuyendo, junto con el resto de factores pronósticos estudiados que traducen una mayor carga tumoral inicial en estos pacientes, a la menor supervivencia observada en este grupo (26.5% a los 5 años vs. 53.4% en el grupo de hepatectomías menores). En este sentido, el peor pronóstico de estos pacientes ya ha sido descrito previamente por otros autores <sup>(40,41,49,73,82,83,89)</sup>, aunque probablemente la

explicación radique en una biología tumoral más agresiva y no en la técnica quirúrgica empleada en sí <sup>(137)</sup>.

En la mayoría de pacientes de nuestra serie se llevaron a cabo **Resecciones Anatómicas** (71%), ya fueran aisladas o combinadas con resecciones no anatómicas.

Las Resecciones No Anatómicas han sido consideradas como una transgresión de la cirugía hepática ortodoxa basada en las reglas de segmentación vascular heredadas del trasplante hepático <sup>(138)</sup>. Algunos grupos como el del Memorial <sup>(139)</sup> sugirieron que este tipo de resecciones se asociaban a una mayor tasa de R1 y por tanto a un peor pronóstico, aunque otros autores resaltan su utilidad sobre todo en casos de re-hepatectomías <sup>(140,141)</sup>.

En nuestra serie la Resecciones Anatómicas se asociaron a una tasa de R1 mucho menor (10.3%) que en las resecciones no anatómicas (superior al 50%), por lo que nuestros resultados se asemejan más a los publicados por el grupo del Memorial. A pesar de ello, no se observaron diferencias ES en relación a la SG (ni para el tipo de resección ni para el margen de resección) ni tampoco en la tasa de recidiva según el tipo de resección; aunque existió una tendencia mayor a recidivar en el grupo de resecciones combinadas (anatómicas y no anatómicas) respecto a los otros dos grupos, lo cual traduce probablemente la mayor carga tumoral de los pacientes que precisan este tipo de resecciones.

Las técnicas de destrucción o necrosis del parénquima hepático mediante la aplicación de frío o calor han aumentado las posibilidades terapéuticas para estos pacientes, siendo la RF la más empleada en nuestro medio <sup>(22,142–145)</sup>. La limitación más comúnmente aceptada es el tamaño tumoral, reservándose la destrucción por RF para lesiones menores de 3 cm según estos autores. Otra limitación frecuentemente mencionada en estas series es la proximidad de la lesión a estructuras vasculares, por la menor eficacia de la RF atribuida a la pérdida de calor <sup>(146)</sup>. Esto puede solventarse, tal como describe el grupo de Evrard <sup>(147)</sup>, mediante la exclusión vascular del segmento en cuestión durante el tiempo que dura la RF, lo cual se llevó a cabo en los pacientes de este estudio.

La combinación de RF con resecciones no anatómicas aisladas fue muy poco frecuente (17%), ya que la RF se empleó en pacientes con elevada carga tumoral hepática en los que era necesario recurrir a procedimientos ablativos para erradicar la enfermedad tumoral preservando un adecuado remanente hepático. Probablemente por este motivo, los pacientes en los que se empleó la RF presentaron un peor pronóstico, con una tasa de recidiva hepática mucho más alta (73% vs. 35%) y una supervivencia (SG, TFQ y SLE) mucho menor, no existiendo ningún paciente libre de recidiva a los 5 años; hallazgos que están en consonancia con otros autores <sup>(148)</sup>.

También se utilizó la RF asociada a la embolización/ligadura portal o la bipartición hepática, dentro del contexto de una hepatectomía en dos tiempos, en combinación o no con la cirugía del CCR, para aumentar el índice de resecabilidad en pacientes con lesiones bilaterales o en aquellos en los que una pequeña MH profunda podía requerir una gran resección hepática <sup>(149–152)</sup>. Se empleó la embolización/ligadura portal en 14 pacientes. Dos de ellas fueron en contexto de la técnica descrita por Schnitzbauer <sup>(31)</sup> de bipartición hepática (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*, ALPPS), consiguiéndose un adecuado volumen del remanente hepático a la semana de la primera intervención en ambos casos. Aunque nuestra experiencia con esta técnica es escasa, parece recomendable atender los mensajes de prudencia publicados por varios autores a la hora de establecer su indicación <sup>(153–155)</sup>. Quizá el principal beneficio de la misma radica en el rescate de pacientes en los que la embolización portal no consigue una adecuada hipertrofia del remanente hepático.

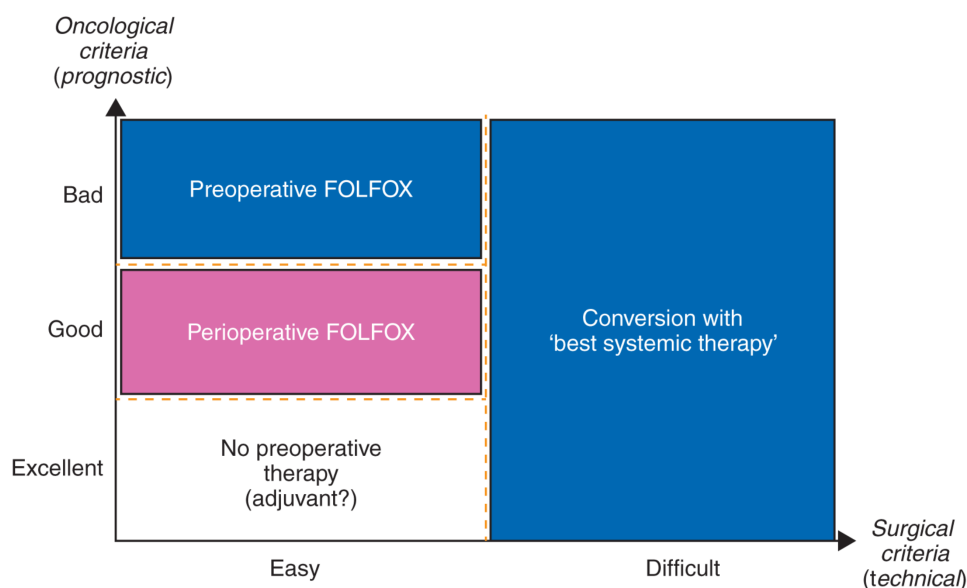
Debido por tanto a la mayor extensión tumoral y a la complejidad técnica inherente a este subgrupo de pacientes, la supervivencia (SG, TFQ y SLE) fue claramente menor en el grupo de la embolización/ligadura, sin ningún superviviente a los 5 años.

## 6. Quimioterapia

Existen tres consensos recientes sobre el tratamiento del CCR estadio IV, el de Adam et al. de 2012 <sup>(156)</sup>, el de Schwarz et al. de 2013 <sup>(27)</sup> y el de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2016 <sup>(8)</sup> acerca del manejo de estos pacientes, que buscan establecer pautas generales sobre el manejo onco-quirúrgico de los mismos.

La quimioterapia preoperatoria puede emplearse tanto en pacientes resecables como inicialmente irresecables. El estudio 40983 de la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) <sup>(157)</sup> mostró que el empleo de quimioterapia perioperatoria con FOLFOX supuso una mayor supervivencia libre de progresión a 3 años frente a la cirugía sin quimioterapia, y además era compatible con la realización de una cirugía hepática extensa. Tras la publicación de este estudio se extendió el empleo de QT antes de la cirugía hepática (QT pre-hepatectomía o neoadyuvante) independientemente de las posibilidades de resecabilidad inicial de las metástasis. Como todos los pacientes de ese estudio tenían enfermedad resecable en el momento del diagnóstico y aunque los resultados fueron prometedores, todavía está pendiente establecer el verdadero beneficio sobre la supervivencia global y esclarecer el verdadero impacto sobre el daño hepático secundario a esta QT.

Resulta imprescindible la valoración de cada caso por el Comité Multidisciplinar de Tumores, analizando de forma individualizada los criterios de resecabilidad técnica y oncológica para establecer la indicación o no de QT pre-hepatectomía y decidir la mejor estrategia quirúrgica de tratamiento. Para ello el esquema propuesto por Adam et al. resulta de especial utilidad (Figura 35), y es el que se empleó en los pacientes de nuestra serie.



**Figura 35.** Clasificación de pacientes de acuerdo a la resecabilidad técnica y oncológica <sup>(8)</sup>

La mayoría de los pacientes de este trabajo (76%) recibieron QT pre-hepatectomía, lo cual tiene su explicación en el porcentaje elevado de pacientes con metástasis sincrónicas, de localización bilateral y con presencia de otros factores de mal pronóstico expuestos previamente. Cuando los pacientes se consideraron inicialmente irresecables se administró de forma sistemática QT neoadyuvante de conversión.

Cuando analizamos el número de **Líneas** recibidas pre-hepatectomía, encontramos que los pacientes en los que se administró más de 1 Línea presentaron complicaciones postoperatorias con más frecuencia (76.5%), y además estas complicaciones fueron con más frecuencia complicaciones mayores (41.2%). Asimismo, estos pacientes tuvieron con mayor frecuencia enfermedad EH al diagnóstico. Todo ello se tradujo en una peor supervivencia (SG, TFQ y SLE).

En esta serie, 34 de los 76 pacientes recibieron más de 6 **Ciclos** preoperatorios. La duración de la quimioterapia preoperatoria se relaciona con la aparición de complicaciones postoperatorias tras la cirugía de las metástasis hepáticas, lo cual se objetivó también en esta serie, donde los pacientes que recibieron más de 6 Ciclos preoperatorios tuvieron más complicaciones y de mayor gravedad (26.5% de

complicaciones mayores). Por ello, no se recomienda actualmente la administración de más de seis ciclos preoperatorios en pacientes resecables <sup>(8,27,158,159)</sup>.

Las alteraciones histológicas en el hígado no tumoral estuvieron presentes en un 91.7% de los pacientes que recibieron > 12 ciclos perioperatorios. Las anomalías en el parénquima hepático no tumoral provocadas por la QT influyen de forma negativa sobre morbilidad tras la resección, aunque para algunos grupos como el del Paul Brousse <sup>(19)</sup> o el de la MD Anderson Cancer Center <sup>(160)</sup> este hecho continúa siendo controvertido. En los pacientes estudiados no existieron diferencias ES en relación con la supervivencia (SG, TFQ o SLE) ni tampoco en relación con las complicaciones postoperatorias, aunque éstas fueron más frecuentes en los pacientes con alteración histológica (51.9% vs 26.3% en pacientes con histología normal).

Cuarenta y dos de los 100 pacientes de la serie recibieron anticuerpos monoclonales. Estos pacientes tuvieron un mayor número y tamaño de sus MH, con una distribución bilateral predominante y fueron considerados inicialmente irresecables con más frecuencia. Además, en este grupo, las alteraciones histológicas del hígado no tumoral fueron muy frecuentes (90.9%).

En pacientes en los que se considera que su enfermedad metastásica es fácilmente resecable y que tienen criterios oncológicos y quirúrgicos de buen pronóstico, como por ejemplo las MH metacrónicas con baja carga tumoral, no existe una indicación clara de administración de QT preoperatoria, y la cirugía de entrada sin QT es una opción válida <sup>(8,159)</sup>. Es por esto que nos pareció de interés analizar los resultados sobre la QT pre-hepatectomía en los 21 pacientes con MH metacrónicas de nuestra serie (11 recibieron QT y 10 fueron sometidos a cirugía de entrada).

Aunque las diferencias en relación con el número y tamaño de las MH no alcanzaron la significación estadística, sí se observó que los pacientes en los que se indicó la administración de QT (n=11) tuvieron más MH y de mayor tamaño. Además, 3 de estos pacientes tenían enfermedad extrahepática al diagnóstico, por lo que fueron considerados inicialmente irresecables. En los pacientes con MH metacrónicas que recibieron QT pre-hepatectomía se consiguió una mayor tasa de R0 (66.7% vs 50%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. La supervivencia (SG, TFQ y SLE) fue significativamente peor en el grupo de QT, lo cual se explica por la

mayor carga tumoral, incluida la presencia de enfermedad extrahepática en tres pacientes. Sin embargo, el pequeño número de pacientes con MH metacrónicas de este trabajo impide sacar conclusiones al respecto.

Algunos estudios, en consonancia con los resultados obtenidos en nuestra serie, destacan el impacto negativo de la administración de QT preoperatoria sobre la supervivencia de los pacientes inicialmente resecables, como el metaanálisis publicado por Wieser en 2010 <sup>(161)</sup>. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de estudios incluidos en ese trabajo empleaban regímenes de quimioterapia clásicos menos efectivos que los actuales. Estudios más recientes, como los incluidos en el metaanálisis de Wang de 2015 <sup>(159)</sup>, parecen indicar un beneficio de esta quimioterapia sobre la supervivencia libre de enfermedad, aunque también destacan la mayor tasa de morbilidad observada en estos pacientes.

## 7. Pronóstico

### a) Escala de puntuación de Fong

La escala pronóstica publicada por Fong en 1999 <sup>(40)</sup> ha sido quizá la más ampliamente aceptada, siendo su utilidad de gran relevancia, ya que incorpora factores pronósticos que han sido considerados claramente relevantes por otros muchos autores. Estos factores, además, son conocidos antes de la resección hepática y se pueden identificar con facilidad en cualquier paciente <sup>(162)</sup>.

Aunque los factores pronósticos en sí no son suficientemente fiables para contraindicar de forma absoluta la cirugía, ya que en todas las series hay supervivientes a largo plazo en casos de teórico mal pronóstico (probablemente debido a factores biológicos no conocidos), sí que son útiles para ayudar a decidir el mejor manejo oncológico del paciente, y también sirven para la comparación de series entre distintos grupos mediante la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo <sup>(6,162-164)</sup>.

Analizados de forma individual, en nuestra serie sólo 2 de los 5 factores de la escala de Fong influyeron de forma negativa sobre la SG en el análisis univariable: el número de MH y el valor de CEA al diagnóstico. No alcanzaron la significación

estadística la afectación ganglionar del tumor primario, el tamaño de las MH ni el intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico del tumor primario y de las MH, aunque esto podría ser debido al tamaño muestral de esta serie. Sin embargo, tras clasificar los pacientes de la serie según la escala de Fong, y estratificándolos posteriormente en dos y tres grupos de riesgo, sí encontramos diferencias ES para ambos en relación con la supervivencia (SG, TFQ y SLE), lo cual parece indicar que aunque nuestro estudio no tiene la suficiente potencia para corroborar que todos los factores pronósticos propuestos por Fong afectan de forma individual a la supervivencia de los pacientes, la conjunción de ellos estratificados según esta escala sí es capaz de predecir el pronóstico de los mismos.

### **b) Margen de resección**

Son numerosos los estudios que han analizado factores pronósticos preoperatorios con el fin de seleccionar los pacientes en los que se podría evitar una cirugía innecesaria <sup>(6,40,41,84,165)</sup>, pero hay que tener en cuenta que existen factores pronósticos relevantes que sólo se conocen tras la resección de las MH (histológicos, morbilidad, CEA postoperatorio, QT adyuvante, etc.) <sup>(96,152)</sup>.

Algunos de los datos pronósticos que obtenemos tras la resección provienen del análisis histopatológico de la pieza. Existen consensos sobre la información que debe ser recogida durante este análisis, como el trabajo publicado en 2013 por el grupo de Gómez Dorronsoro <sup>(166)</sup>.

Son muchos los autores que consideran que un margen de resección afecto conlleva un peor pronóstico <sup>(49,82,167-169)</sup>, sin embargo, el tamaño recomendado que debe tener ese margen de resección varía según los distintos grupos, desde el clásico margen de 1 cm <sup>(49,168)</sup>, hasta márgenes de 5 mm <sup>(170)</sup>, 2 mm <sup>(82)</sup>, 1mm <sup>(49)</sup> e incluso de 0 mm <sup>(77)</sup>. Algunos autores de prestigio reconocido afirman que, en pacientes tratados con los regímenes de quimioterapia actuales, siempre y cuando no haya células tumorales en el margen de resección, este margen en sí no afecta a la supervivencia global <sup>(49,171,172)</sup>. Algunos estudios muestran bases genéticas histopatológicas para defender este argumento <sup>(82,173)</sup>, indicando que la respuesta tumoral se produce de forma concéntrica y



no arbitraria, siendo infrecuente la presencia de células tumorales alejadas del borde de la lesión. Además, la presencia de micrometástasis no solo es un hallazgo infrecuente (2%), si no que éstas se encuentran sistemáticamente a menos de 4 mm del borde tumoral, justificando la seguridad de márgenes de resección más pequeños. Esto es algo que no secundan otros grupos, como el del registro LiverMetSurvey<sup>(77)</sup>, que consideran inadecuado un margen de 0 mm, ya que se asocia a una mayor tasa de recurrencia temprana, y justifican este hecho en el concepto del “halo de peligro” descrito por Mentha<sup>(174)</sup>, aunque es importante destacar que los hallazgos de su estudio estaban basados únicamente en 23 pacientes.

En nuestro estudio, un 41.5% de los pacientes tuvieron afectación microscópica del margen de resección, porcentaje superior a la de series relevantes como la de Pawlik<sup>(49)</sup> o la de Sadot del grupo del Memorial<sup>(175)</sup>, que reportan tasas de R1 entorno al 10%. Aunque es difícil establecer comparaciones directas debido a la gran variabilidad existente a la hora de definir qué margen constituye una resección R1, la mayor tasa observada en nuestra serie podría explicarse por la complejidad de los pacientes operados.

Como se ha señalado anteriormente, la afectación del margen fue más frecuente en pacientes con mutación del KRAS. No se encontraron diferencias ES en relación al número y tamaño de las MH, pero sí en relación con la bilateralidad, siendo más frecuente la afectación del margen en pacientes con distribución bilobar de sus MH. Tal y como se ha discutido previamente, las resecciones puramente anatómicas se asociaron a una menor tasa R1 (10.3%), siendo por tanto la realización de resecciones no anatómicas lo que parece aumentar de forma significativa la tasa de R1 en nuestra serie. Sin embargo, a pesar de esto, no se han encontrado diferencias en relación a la tasa de recidiva, aunque la recidiva puramente hepática sí parece ser más frecuente en el grupo de R1 (41%) que en el de R0 (23%), sin que esta diferencia llegase a alcanzar la significación estadística. Una limitación de nuestro estudio en este aspecto es que no se ha analizado el porcentaje de recurrencia en la misma localización, lo cual aportaría información decisiva sobre la importancia del margen de resección en nuestra serie.

Cabe destacar que en relación con la supervivencia libre de enfermedad, aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron ES ( $p=0.095$ ), vimos que la probabilidad

de estar libre de recidiva a los 5 años en el grupo de R0 fue del 33.7%, mientras que ningún paciente en el grupo de R1 estaba libre de enfermedad a los 5 años. En nuestra serie, por tanto, como en la del grupo de de Haas <sup>(171)</sup>, no se ha conseguido demostrar la influencia de la afectación tumoral del margen de resección como factor de mal pronóstico para la supervivencia (SG, TFQ o SLE). Esto quizá podría explicarse por el concepto del “margen de resección adicional” que se consigue con los instrumentos actuales de disección y/o coagulación que se emplean durante la transección hepática, que volatilizan y coagulan el tejido adyacente a la MH, pudiendo conseguir un margen adicional de varios milímetros en el parénquima no resecado <sup>(171,176)</sup>.

Salvo excepciones, nuestro centro tiene la misma política que el grupo del Paul Brousse <sup>(171)</sup> y se administra QT adyuvante a los pacientes con resección R1. Aunque en nuestra serie no hubo ningún paciente en el que se dejase tumor residual macroscópicamente (R2), no hemos excluido de nuestro estudio a los pacientes con tratamiento ablativo local adicional o aquellos con presencia de enfermedad extrahepática potencialmente resecable, como sí ha hecho este grupo, lo que hace que nuestros resultados puedan tener un valor adicional. Incluso con la administración de un tratamiento quimioterápico efectivo, la obtención de un margen de resección negativo R0 sigue siendo un objetivo primordial de todos los grupos, incluido el nuestro.

### c) Histología

La alteración histológica del hígado no tumoral está relacionada con la administración de quimioterapia preoperatoria <sup>(158,160,177–180)</sup>, tal y como ocurrió en un alto número de casos de este trabajo, bien porque habían recibido más de 12 ciclos o por la asociación de anticuerpos monoclonales.

La alteración más frecuente encontrada fue la esteatosis, que está descrita su asociación al empleo de 5-FU. Ésta también puede asociarse al empleo de Irinotecán, aunque este fármaco se asocia sobre todo a la presencia de esteatohepatitis. La congestión sinusoidal ha sido un hallazgo menos frecuente a pesar del empleo habitual de Oxaliplatino en nuestra serie, que se asocia comúnmente con este hallazgo histológico. Quizá esta baja tasa pueda explicarse parcialmente por el empleo de

Bevacizumab, que parece ejercer un efecto protector sobre el parénquima hepático <sup>(27)</sup>. También en consonancia con los mismos autores, observamos que la presencia de alteraciones histológicas se asoció con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (51.9% vs 26.3%, diferencia no ES) y sin que puedan relacionarse éstas con una menor supervivencia.

#### **d) Marcadores tumorales (CEA y CA19.9)**

El nivel sérico de CEA en el momento del diagnóstico de las MH se ha descrito por diversos autores como un factor pronóstico de supervivencia a largo plazo en los pacientes con MH sometidos a resección <sup>(6)</sup>. Los grupos de Fong <sup>(40)</sup> y Pawlik <sup>(49)</sup>, establecen el punto de corte en 200 ng/ml. El grupo de Rees <sup>(89)</sup> más recientemente, baja el punto de corte a 60 ng/ml, que es el que hemos empleado en esta serie. De acuerdo con los autores previamente mencionados, observamos que los pacientes con CEA al diagnóstico por encima de 60 ng/ml tuvieron un peor pronóstico. Este valor se asoció de forma significativa a una peor supervivencia (SG, TFQ y SLE); presentando una supervivencia a 5 años del 15%, tres veces inferior a la observada en pacientes con CEA  $\leq 60$  ng/ml, que fue del 50.2%. Además, los pacientes con CEA elevado tuvieron, de forma significativa, un mayor número de MH, con una distribución bilateral más frecuente y fueron considerados inicialmente irresecables en un 70% de los casos. Consecuentemente, precisaron con más frecuencia hepatectomías más amplias y el empleo de técnicas adicionales como la RF intraoperatoria o la embolización portal. Todo ello parece indicar que el nivel de CEA refleja bien una mayor carga tumoral, o una mayor agresividad tumoral. En consecuencia, la tasa de recidiva fue mayor en los pacientes con el CEA al diagnóstico por encima de 60 ng/ml, siendo la diferencia más marcada en relación con la recidiva a nivel extrahepático, lo cual se refleja en el menor porcentaje de pacientes libres de recidiva irresecable a los 5 años en este grupo. Estos resultados son similares a los publicados por el grupo del Hospital Clínico de Barcelona <sup>(90)</sup>, aunque su grupo establece el punto de corte del valor del CEA en 200 ng/ml. Sin embargo, no conseguimos demostrar en el análisis multivariable la influencia del CEA como factor independiente de mal pronóstico para la supervivencia (SG, el TFQ o la SLE).

El estudio del valor de CEA pre-hepatectomía, manteniendo el mismo punto de corte en los 60 ng/ml, mostró resultados similares, lo cual no permite sacar conclusiones relevantes adicionales.

El nivel del CEA, tanto al diagnóstico de las MH de CCR como pre-hepatectomía, en algunos pacientes se comporta como un indicador indirecto tanto de agresividad biológica del tumor como de su respuesta a la QT <sup>(6,62)</sup>.

Todavía no se conoce lo suficiente sobre la función biológica del CEA, que podría actuar como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular o es secretada como inmunomodulador; pudiendo un nivel elevado de CEA reflejar una naturaleza más agresiva del tumor, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recurrencia extrahepática <sup>(7,181-184)</sup>.

El CA19.9 también ha sido analizado por algunos autores como Adam et al. en 2004 <sup>(80)</sup>, que identificaron la elevación del CA19.9 como un factor de mal pronóstico, lo cual no ocurrió en este estudio, donde los pacientes con el CA19.9 al diagnóstico elevado ( $> 200$  UI/ml) no tuvieron una peor supervivencia a pesar de que fueron con más frecuencia considerados inicialmente irresecables, precisaron hepatectomías mayores y tuvieron más complicaciones postoperatorias, todos ellos factores de mal pronóstico en esta serie. No se encontraron tampoco diferencias en relación con la tasa de recidiva o la enfermedad extrahepática.

Sin embargo, en relación con el CA19.9 pre-hepatectomía, donde se estableció el punto de corte en 35 UI/ml (valor máximo considerado normal en el laboratorio del Hospital de Fuenlabrada), la tasa de recidiva fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con CA19.9 elevado, y también lo fue el desarrollo de enfermedad extrahepática, con una probabilidad de estar libres de recidiva irresecable del 19% a los 5 años, frente al 50.6% en el grupo con CA19.9 normal. Todo ello se tradujo en un impacto negativo significativo sobre la supervivencia global.

Dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con MH de CCR es primordial destacar la importancia de hallar marcadores biológicos que complementen a los clínico-patológicos (incluido el margen de resección) y que

permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral <sup>(172,185)</sup>. En este aspecto, los biomarcadores tumorales moleculares, en continua fase de investigación, han demostrado utilidad y se han descrito dos grupos: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53, Ki-67, inestabilidad de satélites, marcadores antigénicos de superficie de stem cells, entre otros) <sup>(57,186–188)</sup> y los que indican respuesta a la terapia sistémica (mutaciones en el gen KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA y PTEN, etc.) <sup>(57,189,190)</sup>. También la proteína C reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos, ambos indicadores de respuesta inflamatoria tumoral, serían determinantes del pronóstico <sup>(191,192)</sup>. La determinación rutinaria en el futuro próximo de algunos de estos biomarcadores será probablemente parte primordial del algoritmo de manejo de los pacientes con CCR metastásico.

## 8. Complicaciones

La mayor seguridad de la cirugía hepática ha sido un factor determinante en la ampliación de los criterios de resecabilidad, y por tanto, en el aumento del número de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico más complejo para conseguir la erradicación de la enfermedad metastásica. Se considera un estándar de calidad una cifra de mortalidad inferior al 5% <sup>(40,41,134,135)</sup>, estando este estudio, con una mortalidad postoperatoria a 90 días del 2%, dentro de estos estándares. En cuanto a la morbilidad, no existen unos criterios tan claros debido a la inconsistencia de las series quirúrgicas en la recogida de complicaciones, por lo que resulta difícil establecer comparaciones. En este sentido, las cifras de morbilidad postoperatoria varían entre el 22% y el 45% en las series con mayor número de pacientes <sup>(19,193)</sup>, aunque en estos trabajos se mezclan pacientes con patología benigna y maligna en la indicación para la resección hepática. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a resección hepática por MH de CCR, las cifras de morbilidad a 30 días oscilan entre 16% y el 41% <sup>(19,40,89,194,195)</sup>.

Hemos considerado las complicaciones postoperatorias acontecidas tras la primera hepatectomía (a excepción de los pacientes con hepatectomía en dos tiempos, en los que se han tenido en cuenta ambas hepatectomías, considerando para el análisis la

complicación de mayor gravedad) y hasta los 90 días postoperatorios. Para evitar escalas subjetivas de morbilidad se ha empleado la clasificación de complicaciones postoperatorias propuesta por Dindo y Clavien y en 2004 <sup>(38)</sup> y posteriormente revisada y ampliada en 2009 <sup>(39)</sup>, basada en el tipo de tratamiento necesario para corregir las complicaciones postoperatorias presentadas.

La tasa de morbilidad fue del 46%, superior a la de los estudios comentados previamente, si bien esta mayor incidencia puede ser debida a una mayor exhaustividad en el registro de dichas complicaciones, a una mayor complejidad de los casos tratados, al diferente estadio de CCR o grado de irresecabilidad inicial de la enfermedad metastásica y también al tiempo de postoperatorio analizado.

El 13% de los pacientes presentaron complicaciones graves (grados IIIb-IV de la clasificación de Clavien-Dindo). La exhaustividad de los registros de morbilidad postoperatoria es una prioridad en el Servicio de Cirugía del Hospital Universitario de Fuenlabrada, considerándose imprescindible para lograr un mayor control de calidad. En este sentido, se recogen hasta los eventos más triviales como puede ser la administración de un antiemético. Además, el registro de las complicaciones durante los primeros 90 días postoperatorios es más riguroso que el empleado habitualmente de 30 días, que puede subestimar el verdadero riesgo asociado a la cirugía hepática mayor <sup>(196)</sup>.

La presencia de complicaciones postoperatorias ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, habiendo podido demostrar su influencia sobre la supervivencia (SG, TFQ y SLE), tal y como ocurre en otras series publicadas <sup>(41,49,73,80-83,89,167,197)</sup>. Al estratificar las complicaciones según su gravedad, vimos que estas diferencias se mantuvieron, presentando los pacientes con complicaciones mayores (grado IIIb o superior) una menor supervivencia (SG, TFQ y SLE) que los pacientes con complicaciones menores y que los que no tuvieron complicaciones. Sin embargo, la presencia de complicaciones postoperatorias no se asoció a una mayor tasa de recidiva o al desarrollo de enfermedad extrahepática.

El mecanismo por el que la presencia de complicaciones postoperatorias influye de forma negativa sobre la supervivencia no se ha esclarecido todavía, es posible que influyan factores como el desencadenamiento de procesos pro-inflamatorios que puedan

estimular la progresión tumoral, o que el hecho de presentar complicaciones retrase e incluso contraindique el empleo de QT adyuvante <sup>(138)</sup>.

Los pacientes que presentaron complicaciones fueron mayoritariamente pacientes con MH sincrónicas, de distribución bilobar, con MH de mayor tamaño, que precisaron hepatectomías más extensas. El empleo de técnicas adicionales como la RF intraoperatoria y la embolización portal también se asoció a una mayor tasa de complicaciones.

Otro factor que influyó de forma negativa en la aparición de complicaciones fue la administración prolongada de QT pre-hepatectomía. Los pacientes que recibieron más de 1 línea de tratamiento, más de 6 ciclos preoperatorios o en los que se emplearon anticuerpos monoclonales, presentaron complicaciones postoperatorias con mayor frecuencia, manteniéndose esta diferencia al estratificar los pacientes según la gravedad de las mismas.

Aunque la clasificación de Clavien-Dindo ha servido sin duda para homogeneizar los datos registrados sobre complicaciones postoperatorias, aún queda pendiente establecer controles de calidad que aseguren la exhaustividad de los registros para poder establecer comparaciones fidedignas entre distintos centros. También consideramos imprescindible la generalización del registro de complicaciones hasta los 90 días postoperatorios en lugar de los 30 días habituales, ya que la información extra que puede aportar esta práctica podría ser de gran utilidad a la hora de establecer estándares de calidad en procedimientos complejos como el tratamiento quirúrgico del CCR avanzado. En este punto, parece importante distinguir también la carga tumoral presente en cada paciente a la hora de establecer una graduación de las complicaciones, ya que la propia agresividad biológica del tumor parece influir en el desarrollo de las mismas. Podría por tanto establecerse la aplicación de un factor de corrección según la resecabilidad inicial de la enfermedad tumoral basada en factores de complejidad de tratamiento bien establecidos (elevado número de MH, presentación sincrónica, afectación bilobar, necesidad de hepatectomía mayor). Así mismo, deberían tenerse en cuenta en esta ponderación otros factores negativos que influyen sobre la tasa de complicaciones como son la QT pre-hepatectomía, el empleo de RF intraoperatoria o embolización portal.

## 9. Enfermedad extrahepática

La presencia de enfermedad extrahepática al diagnóstico de las MH se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico que contraindicaba en sí mismo la resección hepática <sup>(198)</sup>. Esta decisión se basaba en la creencia de que las metástasis hepáticas representan una enfermedad regional, con un mejor pronóstico, mientras que la enfermedad extrahepática indica una diseminación sistémica sin posibilidad de curación <sup>(199)</sup>. Este concepto ha sido cuestionado en los últimos años, con la aparición de múltiples estudios <sup>(14,198-203)</sup> que defienden la resección de la enfermedad extrahepática, ya que puede ser potencialmente curativa, consiguiendo cifras de supervivencia de hasta el 42% a los 5 años <sup>(198)</sup>, muy superior al 0% publicado en series antiguas de pacientes no resecaados <sup>(23)</sup>.

Este mismo criterio se ha mantenido en este trabajo, es decir, que la detección preoperatoria de enfermedad extrahepática, siempre que ésta sea resecable, no supone una contraindicación para la cirugía hepática. Una excepción es la enfermedad pulmonar de bajo volumen no subsidiaria de resección curativa pero en la que se espera un adecuado control con QT sistémica. En estos pacientes parece claro el beneficio de la erradicación de la enfermedad tumoral abdominal (colorrectal y hepática), consiguiendo supervivencias intermedias entre la resección curativa y el tratamiento quimioterápico paliativo <sup>(17)</sup>.

Los pacientes con **enfermedad extrahepática al diagnóstico** presentaron con mayor frecuencia afectación ganglionar extensa (N2) del tumor primario (55.6%). Además, precisaron con más frecuencia (43.8%) más de 1 línea de QT pre-hepatectomía, siendo el uso de anticuerpos monoclonales más frecuente en este grupo (70.6%). Estos pacientes tuvieron una peor evolución, con una menor supervivencia (7.9% a 5 años frente al 48.8% en el grupo sin enfermedad extrahepática al diagnóstico).

La probabilidad de llevar a cabo una resección curativa de la enfermedad extrahepática fue más frecuente cuando ésta se encontró presente al diagnóstico que cuando se diagnosticó durante la evolución en forma de recidiva extrahepática (66% vs. 28%).



Aquellos pacientes con enfermedad extrahepática al diagnóstico en los que se pudo llevar a cabo una cirugía radical de toda la enfermedad metastásica (hepática y extrahepática), la mediana de supervivencia fue mayor (29 meses) que la de los pacientes en los que no se pudo (10 meses), consiguiendo una probabilidad de supervivencia a 5 años en pacientes resecados del 10.9%, mientras que ningún paciente del grupo de no resecados estaba vivo a los 5 años (diferencia no ES). Aunque la cifra de supervivencia a 5 años fue claramente menor que la del global de la serie, el hecho de que se puedan conseguir supervivientes a largo plazo en este grupo de pacientes de mal pronóstico inicial, para nosotros, igual que para otros autores, justifica el abordaje multidisciplinar agresivo en pacientes seleccionados <sup>(14,198)</sup>.

Los pacientes que presentaron **enfermedad extrahepática** (al diagnóstico o durante la evolución) tuvieron con más frecuencia afectación ganglionar del tumor primario, fueron KRAS mutado, tuvieron un valor de CEA al diagnóstico mayor de 60 ng/ml, más MH sincrónicas y fueron considerados con más frecuencia inicialmente irresecables. Todo ello se tradujo en una peor supervivencia.

Aquellos en los que se resecó la enfermedad extrahepática (independientemente del momento de presentación de la misma), tuvieron una supervivencia a 5 años similar (31.7%) aunque inferior al global de la serie; mientras que el grupo de pacientes en los que no se pudo llevar a cabo la resección de la enfermedad extrahepática la supervivencia a 5 años fue del 16.9% (diferencia no ES).

El tratamiento radical de la afectación peritoneal supone un reto, especialmente cuando ésta se asocia a la presencia de enfermedad hepática. La presentación sincrónica de enfermedad peritoneal y hepática ha sido considerada hasta hace pocos años una contraindicación de cirugía con intención curativa <sup>(204–207)</sup>. La posibilidad de administración de quimioterapia con efecto citotóxico directo mediante los procedimientos de QT hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) asociada a procedimientos de citorreducción completa, ofrecen una oportunidad de tratamiento en un grupo seleccionado de pacientes. En el consenso de Esquivel et al. del 2008 <sup>(208)</sup> se recomendó la resección radical de la enfermedad peritoneal y hepática siempre y cuando el número de MH fuera inferior a tres y éstas fueran consideradas de resecabilidad fácil. Otras series con número reducido de pacientes defienden este abordaje <sup>(209,210)</sup>. No obstante,

todavía faltan estudios aleatorizados de alta calidad que ayuden a esclarecer cuáles son los pacientes que van a beneficiarse realmente de este tipo de tratamientos multimodales. Esperamos en este aspecto que el Hospital Universitario de Fuenlabrada, gracias a la concentración de volumen de este tipo de pacientes, pueda aportar en un futuro datos relevantes para ayudar a responder a estas cuestiones pendientes.

## 10. Recidiva

Alrededor de un tercio de los pacientes operados de CCR con MH que estén libres de enfermedad a los 5 años de la cirugía fallecerá como consecuencia de alguna causa relacionada con el tumor <sup>(211)</sup>. La recurrencia de la enfermedad, ya sea a nivel del remanente hepático o en otras localizaciones, ocurre en alrededor del 60% de los pacientes, la mayoría en los primeros 2 años <sup>(40,41,77,212)</sup>, y así ha ocurrido entre los pacientes de este trabajo.

Los pacientes que recidivaron (66%) tuvieron con más frecuencia las siguientes características: afectación ganglionar del tumor primario (84.8%), presentación sincrónica de las MH, distribución bilateral (62.1%), valores más altos de CEA al diagnóstico y CA19.9 pre-hepatectomía, y fueron considerados inicialmente irresecables en la mitad de los casos. Los pacientes con estas características deberían tener un seguimiento más estricto y se debería plantear la necesidad de tratamientos quimioterápicos más agresivos.

Entre los pacientes estudiados no fueron factores relacionados con la recidiva la presencia de KRAS mutado o la afectación de los márgenes de resección, a pesar de que este último se ha asociado con la recidiva por varios autores <sup>(49,82,167,168,170)</sup>.

La supervivencia de los pacientes con recidiva fue del 21% a los 5 años, muy inferior al resto de pacientes (82%). Aquellos pacientes con recidiva exclusivamente hepática tuvieron una mejor supervivencia que los que tuvieron recidiva hepática y extrahepática simultánea. Además, los pacientes en los que se pudo llevar a cabo una cirugía resectiva de la recidiva tuvieron una supervivencia mejor (40% a 5 años) que los

pacientes que recibieron únicamente QT paliativa (10.6%), siendo similar a la del global de la serie.

Estos datos concuerdan con los obtenidos por Luo et al. en 2014 <sup>(212)</sup>, donde los pacientes sometidos a re-hepatectomía por recidiva hepática sin enfermedad extrahepática concomitante, consiguieron supervivencias a 3 y 5 años del 63% y 35% respectivamente. Sin embargo, entre los pacientes con recidiva extrahepática la supervivencia fue nula a los 3 años. En base a estos resultados, propusieron seis criterios predictores de supervivencia a largo plazo en estos pacientes: intervalo libre de enfermedad tras la primera hepatectomía > 1 año, MH única, localización unilateral, tamaño menor o igual a 5 cm, ausencia de enfermedad extrahepática, resección radical (R0); los cuales parecen cumplirse en nuestro estudio.

De los 66 pacientes con recidiva tumoral, 45 la presentaron a nivel hepático (15 de ellos tenían además recidiva extrahepática). Se llevó a cabo una segunda hepatectomía en 20 pacientes. Los criterios para establecer la resecabilidad que se emplearon fueron los mismos que para la primera hepatectomía, de acuerdo a lo publicado por otros autores <sup>(77,212,213)</sup>. La rehepatectomía es una cirugía más compleja porque se suman varios factores: el deterioro de la función hepática, sobre todo tras resecciones hepáticas mayores; un parénquima hepático más friable por los fenómenos de regeneración o por la QT; dificultad en la exposición tanto del pedículo hepático como del parénquima, debido a adherencias, sobre todo a nivel de la superficie de transección previa; y por la alteración anatómica que se produce como consecuencia de la regeneración hepática, que conlleva modificaciones en la disposición de las estructuras vasculares y biliares del remanente hepático <sup>(212-214)</sup>.

Estos resultados sugieren que, dada la ausencia de otras alternativas terapéuticas potencialmente curativas, la re-hepatectomía es el mejor tratamiento disponible y que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con recurrencia hepática; afirmación apoyada por series recientes de gran relevancia <sup>(215-217)</sup>. Esta nueva cirugía hepática estaría indicada en pacientes seleccionados en los que se pueda conseguir una resección globalmente curativa asegurando un remanente hepático suficiente.

## 11. Supervivencia

La curva de supervivencia a 1, 3, 5 y 9 años fue del 86.7%, 59.5%, 41% y 22.3%, muy similares a las de Shah de 2007 <sup>(218)</sup> y a la del registro internacional LiverMetSurvey <sup>(219)</sup>.

Entre las diecinueve escalas pronósticas más relevantes publicadas <sup>(163)</sup> se pueden encontrar un total de treinta factores pronósticos que pueden incidir sobre la supervivencia, de los cuales solo once son los utilizados de manera uniforme: estadio local (T), afectación ganglionar y grado de diferenciación del tumor primario; número, tamaño, distribución bilobar y sincronicidad de las MH, valor del CEA preoperatorio, presencia de enfermedad extrahepática, afectación del margen de resección y afectación ganglionar del pedículo hepático. De estos once factores, en este estudio se ha encontrado que solo los siguientes tienen influencia sobre la supervivencia global de los pacientes en el análisis univariable: más de 3 MH, valor de CEA mayor de 60 ng/ml, presencia de enfermedad extrahepática y distribución bilobar de las MH. Sin embargo, en el análisis multivariable, el único factor que demostró influencia sobre la supervivencia global, con una HR de 6.1, fue la distribución bilobar de las MH, tal y como ocurre en los trabajos de Tanaka <sup>(88)</sup>, Kattan <sup>(220)</sup> o Iwatsuki <sup>(42)</sup>.

Además de los factores previamente publicados, en esta serie identificamos ocho factores más que se asociaron a una peor supervivencia en el análisis univariable: la irresecabilidad inicial, la mayor extensión de la hepatectomía (hepatectomía mayor, más de 3 segmentos), el empleo de RF intraoperatoria, la administración prolongada de QT pre-hepatectomía (más de una línea o más de seis ciclos), la aparición de complicaciones postoperatorias, el valor de CA19.9 elevado (> 35 UI/ml), el score de Fong (intermedio 3, y alto 4-5) y el desarrollo de recidiva.

También se identificó la resecabilidad como un factor independiente y protector para la supervivencia libre de enfermedad, obteniendo una HR de 0.5, lo cual indica que la determinación de “paciente resecable” en el momento del diagnóstico por el CMT, disminuye el riesgo de desarrollar una primera recidiva a la mitad.

No se encontró una relación directa con una peor supervivencia en factores como: la afectación ganglionar del tumor primario, el tamaño de las MH, la sincronidad y el margen de resección.

La afectación ganglionar del tumor primario, aunque no se relacionó con la supervivencia global, sí lo hizo con la supervivencia libre de enfermedad (17.8% a los 5 años en pacientes N+, frente al 53.2% en pacientes N0). Lo mismo ocurrió con la sincronidad y el tipo de resección empleada, donde la menor SLE en pacientes con resecciones no anatómicas y combinadas podría estar en relación con la mayor tasa de afectación del margen de resección (R1) respecto a las resecciones anatómicas, aunque ésta por sí misma no se haya asociado a una menor SLE.

Estamos de acuerdo con lo publicado por Oba et al. <sup>(43)</sup> sobre el empleo del Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico (tiempo desde la cirugía hepática hasta la aparición de recidiva irresecable) como herramienta de medida de supervivencia de elección en pacientes con MH de CCR, ya que parece correlacionarse mejor con la Supervivencia Global que la Supervivencia Libre de Enfermedad.

Una de las limitaciones fundamentales del empleo de esta nueva variable es la definición en sí de lo que es una recidiva irresecable, ya que esta varía enormemente entre los distintos centros, sin que existan en la actualidad unos criterios claros y objetivos que sean comunes para todos los grupos <sup>(43)</sup>.

Hasta ahora, en ausencia de otras alternativas válidas, la SLE se ha empleado de forma sistemática como variable subrogada de SG en numerosos estudios, como el clásico de la EORTC 40983 <sup>(157)</sup> que conllevó un cambio importante en los algoritmos de administración de QT preoperatoria al demostrar beneficio en relación con la SLE, pero ese beneficio sobre la SLE no refleja necesariamente un beneficio sobre la SG. Lo que parece evidente es que la posibilidad de rehepatectomía en estos pacientes con recidiva de las MH de CCR (y también la resección de las recidivas extrahepáticas), ofrece una mejor supervivencia e incluso la posibilidad de curación en un grupo seleccionado de pacientes; y la determinación únicamente del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera recidiva (SLE) no traduce el verdadero impacto sobre la supervivencia.

En esta serie, aunque los factores que incidieron sobre el TFQ fueron los mismos que para la SLE (a excepción de la afectación ganglionar del tumor primario, que únicamente fue significativa para la SLE), los valores de supervivencia obtenidos de TFQ fueron más parecidos a los de la SG que los de la SLE, apoyando en nuestro trabajo su uso como variable subrogada de elección.

En el análisis multivariable, sin embargo, aunque sí se vio que la distribución bilateral fue un factor independiente para el TFQ (HR 6.3), no se consiguió demostrar que la determinación de la resecabilidad inicial lo fuera; sin embargo, esto sí ocurrió en relación con la SLE, lo que parece indicar que los pacientes que son considerados inicialmente resecables conforman un grupo de mejor pronóstico en el que la aparición de recidiva, independientemente de su tratamiento posterior, es menos frecuente.

En los pacientes con CCR avanzado en los que la recidiva y la necesidad de rehepatectomía es frecuente, parece que el TFQ es un valor más apropiado que la SLE como variable subrogada de la SG. Los resultados de este trabajo apoyan esta idea, por lo que consideramos que debería adoptarse el empleo esta variable de forma generalizada en futuros estudios prospectivos.



## **VII. CONCLUSIONES**





1. En los pacientes KRAS mutado y en aquellos con un índice ganglionar superior a 0.4 existió una mayor tasa de afectación del margen quirúrgico, aunque esto no se tradujo en una peor supervivencia.
2. El único Factor que incidió de forma independiente sobre la Supervivencia fue la distribución Bilateral de las Metástasis Hepáticas, que se asoció a un mayor número de metástasis y a la necesidad de hepatectomías más extensas.
3. Otros Factores que deben considerarse relevantes para la Supervivencia son: la resecabilidad inicial, la administración de quimioterapia pre-hepatectomía, el valor del CA19.9, la extensión de la hepatectomía, el empleo de radiofrecuencia o de embolización portal y el desarrollo de recidiva o la presencia de enfermedad extrahepática.
4. Los pacientes considerados Inicialmente Irresecables se caracterizaron por una mayor frecuencia de enfermedad sincrónica, un mayor número, tamaño y distribución bilateral de sus metástasis hepáticas y por precisar hepatectomías más amplias. Aunque no tuvieron una mayor tasa de complicaciones, sí desarrollaron más frecuentemente recidiva y tuvieron una peor supervivencia, si bien ésta fue mejor que la de los pacientes tratados exclusivamente con Quimioterapia paliativa.
5. No se pudieron establecer unos criterios claros de irresecabilidad ya que todos los pacientes se beneficiaron de la cirugía en diferente medida según el grado de extensión de la enfermedad oncológica. La única limitación de la cirugía de las metástasis hepáticas parece estar determinada exclusivamente por la capacidad de conseguir una resección radical y de preservar un adecuado remanente hepático.
6. La Estrategia Inversa no mostró diferencias en relación a las complicaciones o a la supervivencia respecto a la Resección Diferida (abordaje Clásico), a pesar de que eran pacientes más complejos, por lo que podría ser considerada como estrategia de elección en pacientes con tumor primario asintomático con elevada carga tumoral hepática y/o resección hepática prevista difícil.

7. Los pacientes con Recidiva de las metástasis hepáticas que fueron sometidos a rehepatectomía tuvieron una supervivencia mejor que los tratados con Quimioterapia paliativa, por lo que se debería ofrecer el tratamiento quirúrgico siempre que se cumplan los criterios de resecabilidad.
8. El Tiempo hasta el Fracaso Quirúrgico se asemeja más a la Supervivencia Global que la Supervivencia Libre de Enfermedad, por lo que podría ser de utilidad como medida subrogada de elección de la Supervivencia Global.





## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**



1. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [citado 2 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; S0959-8049(15):00704-2
4. Kuipers EJ. Cáncer Colorrectal. En: Castells A, Balaguer F. Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología. Volumen 1. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 51-8.
5. Menéndez-Sánchez P, Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Menéndez-Rubio JM, Rodríguez-Montes JA. [Tumor markers in colorectal cancer]. *Cir Cir*. 2013;81(2):169-75.
6. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301.
7. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg*. 2000;166(7):557-61.
8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
9. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, King KL, Whang-Peng J, et al. Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases. *Int J Cancer*. 1997;74(4):470-4.
10. Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030-47.
11. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729-41.



12. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7125-34.
13. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2411-21.
14. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2138-46.
15. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1757-65.
16. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-70.
17. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, Aloia TA, Conrad C, Brudvik KW, et al. Is Complete Liver Resection Without Resection of Synchronous Lung Metastases Justified? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1585-92.
18. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarria I, Martínez de Lecea C, Magrachs L, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97(10):716-37.
19. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011;253(6):1069-79.
20. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.
21. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg*. 2003;20(6):481-96.
22. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):659-71.

23. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73(9):727-31.
24. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey J-N, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 2013;15(2):91-103.
25. Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(9):1590-601.
26. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2011;9:154.
27. Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, Nordlinger B, Rubbia-Brandt L, Choti MA. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 2013;15(2):106-15.
28. Carpenter S, Fong Y. Management of disappearing colorectal hepatic metastases. *Adv Surg*. 2010;44:269-79.
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
30. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB*. 2013;15(2):119-30.
31. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405-14.
32. Brouquet A, Nordlinger B. Surgical strategies to synchronous colorectal liver metastases. *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 2:132-6.
33. Slessor A a. P, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2013;22(1):36-47.

34. Lam VWT, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB*. 2014;16(2):101-8.
35. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg*. 2013;148(4):385-91.
36. de Rosa A, Gomez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, et al. Stage IV colorectal cancer: Outcomes following the liver-first approach: Reverse Strategy for CRLM. *J Surg Oncol*. 2013;108(7):444-9.
37. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-26.
38. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
39. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
40. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-318-321.
41. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
42. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):291-9.
43. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, Shindoh J, Mise Y, Aoki T, et al. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1817-24.
44. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver ]. *Presse Med*. 1954;62(33):709-12.

45. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E, Garden JO, Lau W, Makuuchi M, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. En *Isis Medical Media*; 2000 [citado 4 de febrero de 2017]. p. 333-9. Disponible en: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:149024>
46. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149(5):680-8.
47. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
48. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB*. 2011;13(8):528-35.
49. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):715-22; discussion 722-4.
50. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fournatier G, Partensky C, Baumel H, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancérologie Digestive. Br J Surg*. 1995;82(10):1397-400.
51. Sesto ME, Vogt DP, Hermann RE. Hepatic resection in 128 patients: a 24-year experience. *Surgery*. 1987;102(5):846-51.
52. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994;116(4):703-11.
53. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, Liang J-T, Chen T-P, Lai H-S, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):786-94.
54. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, et al. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2012;19(1):72-84.

55. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):648-55.
56. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, et al. Prognostic impact of tumor location in stage IV colon cancer: a propensity score analysis in a multicenter study. *Int J Surg.* 2014;12(9):925-30.
57. Cushman-Vokoun AM, Stover DG, Zhao Z, Koehler EA, Berlin JD, Vnencak-Jones CL. Clinical utility of KRAS and BRAF mutations in a cohort of patients with colorectal neoplasms submitted for microsatellite instability testing. *Clin Colorectal Cancer.* 2013;12(3):168-78.
58. Zlobec I, Bihl MP, Schwarb H, Terracciano L, Lugli A. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer.* 2010;127(2):367-80.
59. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:150-7.
60. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Angelou A, Polychronidis G, et al. Prognostic Role of BRAF Mutations in Colorectal Cancer Liver Metastases. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4805-11.
61. Sasaki K, Andreatos N, Margonis GA, He J, Weiss M, Johnston F, et al. The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):803-9.
62. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S-I, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg.* 2007;142(3):269-276; discussion 277.
63. Peschard F, Frédérique P, Benoist S, Stéphane B, Julié C, Catherine J, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg.* 2008;248(6):1067-73.
64. Chin C-C, Wang J-Y, Yeh C-Y, Kuo Y-H, Huang W-S, Yeh C-H. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(11):1297-302.

65. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, Goto M, Kojima Y, Komiyama H. The validity of predicting prognosis by the lymph node ratio in node-positive colon cancer. *Dig Surg*. 2013;30(4-6):368-74.
66. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. Prognostic significance of the lymph node ratio in stage IV colorectal cancer patients who have undergone curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1513-9.
67. Span M, Moerkerk PT, De Goeij AF, Arends JW. A detailed analysis of K-ras point mutations in relation to tumor progression and survival in colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1996;69(3):241-5.
68. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I, Tubiolo C, Grassi N, Latteri MA, et al. Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol*. 2002;13(9):1438-46.
69. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65.
70. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer*. 2014;120(24):3965-71.
71. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey J-N. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2015;102(10):1175-83.
72. Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, Sasaki K, Gani F, Amini N, et al. From bench to bedside: Clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis. *Surg Oncol*. 2016;25(3):332-8.
73. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Ragué J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):478-88.
74. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):744-52, 752-5.

75. van der Geest LGM, Lam-Boer J 't, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457-65.
76. Kumar R, Price TJ, Beeke C, Jain K, Patel G, Padbury R, et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(2):87-93.
77. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1276-86.
78. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3481-91.
79. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*. 2006;141(10):1006-1012; discussion 1013.
80. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-657-658.
81. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2001;88(7):980-5.
82. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg*. 2002;137(7):833-40.
83. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 1998;69(2):88-93.
84. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000;231(4):487-99.

85. Ribeiro HS de C, Stevanato-Filho PR, Costa Jr WL da, Diniz AL, Herman P, Coimbra FJF. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):266-72.
86. Jones RP, Vauthey J-N, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(9):1263-9.
87. Morris EJA, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2010;97(7):1110-8.
88. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S, et al. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(5):371-9.
89. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):125-35.
90. Martí J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2587-94.
91. Hokuto D, Nomi T, Yamato I, Yasuda S, Obara S, Yoshikawa T, et al. The prognosis of liver resection for patients with four or more colorectal liver metastases has not improved in the era of modern chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2016;114(8):959-65.
92. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(29):4593-602.
93. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab H-R, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol*. 2014;25(5):1018-25.
94. Ji JH, Park SH, Lee J, Kim TW, Hong YS, Kim K, et al. Prospective phase II study of neoadjuvant FOLFOX6 plus cetuximab in patients with colorectal cancer and unresectable liver-only metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(1):223-30.



95. Maeda Y, Shinohara T, Nagatsu A, Futakawa N, Hamada T. Long-Term Outcomes of Conversion Hepatectomy for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23 Suppl 2:S242-248.
96. Marín Hernández C, Robles Campos R, Pérez Flores D, López Conesa A, Parrilla Paricio P. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2009;85(1):32-9.
97. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-80.
98. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility or futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(6):568-74.
99. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):16-24.
100. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003;90(8):956-62.
101. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(8):1310-6.
102. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003;197(2):233-241-242.
103. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, et al. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. *World J Gastroenterol*. 2007;13(9):1431-4.
104. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*. 2010;97(8):1279-89.
105. She WH, Chan ACY, Poon RTP, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, et al. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? *ANZ J Surg*. 2015;85(11):829-33.

106. Silberhumer GR, Paty PB, Denton B, Guillem J, Gonen M, Araujo RLC, et al. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery*. 2016;160(1):67-73.
107. Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2001;78(1):17-21.
108. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(2):129-31.
109. Inoue Y, Imai Y, Osumi W, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. What is the Optimal Timing for Liver Surgery of Resectable Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer? *Am Surg*. 2017;83(1):45-53.
110. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies: Synchronous Colorectal Liver Metastasis. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):341-51.
111. Veereman G, Robays J, Verleye L, Leroy R, Rolfo C, Van Cutsem E, et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(1):122-35.
112. Ali SM, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA, Monson JRT, Chang GJ, Larson DW. Timing of Surgical Resection for Curative Colorectal Cancer with Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2017 Feb 21 [Epub ahead of print].
113. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. «Liver first» approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25(6):430-5.
114. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST, Eggermont AMM, de Wilt JHW. The «liver-first approach» for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):23-30.
115. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA, Olde Damink SWM, Beets GL, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB*. 2011;13(10):745-52.
116. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg*. 2012;256(5):772-778-779.

117. Ayez N, Burger JWA, van der Pool AE, Eggermont AMM, Grunhagen DJ, de Wilt JHW, et al. Long-term results of the «liver first» approach in patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):281-7.
118. Wang K, Liu W, Yan X-L, Xing B-C. Role of a liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(6):2126-32.
119. Welsh FKS, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016;103(5):600-6.
120. Labori KJ, Guren MG, Brudvik KW, Røsok BI, Waage A, Nesbakken A, et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short term surgical outcomes, overall and recurrence free survivals. *Colorectal Dis*. 2017 Feb 9 [Epub ahead of print].
121. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3379-84.
122. Damjanov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *The Oncologist*. 2009;14(10):963-9.
123. Straka M, Skrovina M, Soumarova R, Kotasek R, Burda L, Vojtek C. Up front hepatectomy for metastatic rectal carcinoma - reversed, liver first approach. Early experience with 15 patients. *Neoplasma*. 2014;61(4):447-52.
124. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg*. 2000;135(4):473-479-480.
125. Bonanni L, De'liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):545-50.
126. Yarmenitis SD, Karantanas A, Bakantaki A, Papantoniou Y, Gourtsoyiannis N. Detection of colorectal cancer hepatic metastases with contrast-enhanced ultrasound: comparison with conventional B-mode ultrasound. *Dig Dis*. 2007;25(1):86-93.

127. Ferrero A, Langella S, Giuliente F, Viganò L, Vellone M, Zimmitti G, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World J Surg.* 2013;37(11):2655-63.
128. Lucchese AM, Kalil AN, Schwengber A, Suwa E, Rolim de Moura GG. Usefulness of intraoperative ultrasonography in liver resections due to colon cancer metastasis. *Int J Surg.* 2015;20:140-4.
129. Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, Bashir MR, Ba-Ssalamah A, Huppertz A, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2016;26(3):674-82.
130. Kulig J, Popiela T, Kłek S, Milanowski W, Kołodziejczyk P, Szybiński P, et al. Intraoperative ultrasonography in detecting and assessment of colorectal liver metastases. *Scand J Surg.* 2007;96(1):51-5.
131. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, Nour S, Garrett-Mayer ES, Sheth S, et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Arch Surg.* 2008;143(1):29-34; discussion 35.
132. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):109-17.
133. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2001;181(2):153-9.
134. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg.* 2013;216(4):707-716-718.
135. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):934-41.
136. Ubink I, Jongen JMJ, Nijkamp MW, Meijer EFJ, Vellinga TT, van Hillegersberg R, et al. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(4):e193-8.

137. Margonis GA, Sasaki K, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Amini N, et al. Tumor Biology Rather Than Surgical Technique Dictates Prognosis in Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(11):1821-9.
138. Evrard S, Poston G, Kissmeyer-Nielsen P, Diallo A, Desolneux G, Brouste V, et al. Combined ablation and resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases. *PloS One*. 2014;9(12):e114404.
139. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(2):178-84.
140. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(1):86-94.
141. Torzilli G, Procopio F, Botea F, Marconi M, Del Fabbro D, Donadon M, et al. One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery*. 2009;146(1):60-71.
142. Leblanc F, Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Evrard S. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):185-90.
143. Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, Tuorto S, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg*. 2013;148(7):597-601.
144. Lee H, Heo JS, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, et al. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3300-7.
145. van Amerongen MJ, van der Stok EP, Fütterer JJ, Jenniskens SFM, Moelker A, Grünhagen DJ, et al. Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):523-30.
146. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3438-54.

147. Evrard S, Brouste V, McKelvie-Sebileau P, Desolneux G. Liver metastases in close contact to hepatic veins ablated under vascular exclusion. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1400-6.
148. Bai H, Huangz X, Jing L, Zeng Q, Han L. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(138):373-7.
149. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248(6):994-1005.
150. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB*. 2010;12(4):262-9.
151. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D, et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg*. 2014;260(5):822–828.
152. Faitot F, Soubrane O, Wendum D, Sandrini J, Afchain P, Balladur P, et al. Feasibility and survival of 2-stage hepatectomy for colorectal metastases: Definition of a simple and early clinicopathologic predicting score. *Surgery*. 2015;157(3):444-53.
153. Cai Y-L, Song P-P, Tang W, Cheng N-S. An updated systematic review of the evolution of ALPPS and evaluation of its advantages and disadvantages in accordance with current evidence. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3941.
154. Vivarelli M, Vincenzi P, Montalti R, Fava G, Tavio M, Coletta M, et al. ALPPS Procedure for Extended Liver Resections: A Single Centre Experience and a Systematic Review. *PloS One*. 2015;10(12):e0144019.
155. Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Jenner RM, Seifert B, Lurje G, et al. The ALPPS Risk Score: Avoiding Futile Use of ALPPS. *Ann Surg*. 2016;264(5):763-71.
156. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist*. 2012;17(10):1225-39.

157. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-16.
158. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243(1):1-7.
159. Wang Z-M, Chen Y-Y, Chen F-F, Wang S-Y, Xiong B. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(9):1197-203.
160. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065-72.
161. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10:309.
162. Ivanecz A, Potrc S, Horvat M, Jagric T, Gadzijev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(94-95):1452-8.
163. Matias M, Casa-Nova M, Faria M, Pires R, Tato-Costa J, Ribeiro L, et al. Prognostic Factors after Liver Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Acta Med Port*. 2015;28(3):357-69.
164. Nakai T, Ishikawa H, Tokoro T, Okuno K. The clinical risk score predicts the effectiveness of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. *World J Surg*. 2015;39(6):1527-36.
165. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Tobinaga S, Takeshita H, Hidaka S, et al. A modified grading system for post-hepatectomy metastatic liver cancer originating from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;98(5):363-70.
166. Gómez Dorronsoro ML, Vera R, Ortega L, Plaza C, Miquel R, García M, et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(3):234-42.

167. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007;246(2):295-300.
168. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(2):234-42.
169. Liu W, Sun Y, Zhang L, Xing B-C. Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(10):1365-73.
170. Nuzzo G, Giuliente F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008;143(3):384-93.
171. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248(4):626-37.
172. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1324-9.
173. Ng JKS, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, et al. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer.* 2008;112(2):362-71.
174. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009;96(1):95-103.
175. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg.* 2015;262(3):476-485-485.
176. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2007;94(9):1133-8.



177. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4983-90.
178. Morris-Stiff G, Tan Y-M, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(6):609-14.
179. Parikh AA, Gentner B, Wu T-T, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J-N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1082-8.
180. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-N, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(3):274-86.
181. Yan C, Hu Y, Zhang B, Mu L, Huang K, Zhao H, et al. The CEA-/lo colorectal cancer cell population harbors cancer stem cells and metastatic cells. *Oncotarget*. 2016;7(49):80700-15.
182. Thomas P, Forse RA, Bajenova O. Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hnRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver. *Clin Exp Metastasis*. 2011;28(8):923-32.
183. Li Y, Cao H, Jiao Z, Pakala SB, Sirigiri DNR, Li W, et al. Carcinoembryonic antigen interacts with TGF- $\beta$  receptor and inhibits TGF- $\beta$  signaling in colorectal cancers. *Cancer Res*. 2010;70(20):8159-68.
184. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg*. 1994;219(2):135-43.
185. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, et al. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB*. 2015;17(2):176-84.
186. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1184-91.

187. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, et al. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(1):80-7.
188. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017;37(1):239-47.
189. Mao C, Wu X-Y, Yang Z-Y, Threapleton DE, Yuan J-Q, Yu Y-Y, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep.* 2015;5:8065.
190. El-Deiry WS, Vijayvergia N, Xiu J, Scicchitano A, Lim B, Yee NS, et al. Molecular profiling of 6,892 colorectal cancer samples suggests different possible treatment options specific to metastatic sites. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(12):1726-37.
191. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2007;246(5):806-14.
192. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017 Jan 20 [Epub ahead of print].
193. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* 2004;240(4):698-708-710.
194. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759-66.
195. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, et al. Selective resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):174-82.
196. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):854-862-864.

197. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, et al. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis. *World J Surg.* 2015;39(7):1818-27.
198. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, George B, Thomas JP, Groeschl RT, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1747-57.
199. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet J-F, Boige V, Lasser P, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):274-80.
200. Elias D, Ouellet J-F, Bellon N, Pignon J-P, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90(5):567-74.
201. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3672-80.
202. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253(2):349-59.
203. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1380-8.
204. de Cuba EMV, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(4):321-7.
205. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3284-92.
206. Maggiori L, Elias D. Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: current status and future trends. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(7):599-603.

207. Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. *Surgery*. 2008;143(6):706-14.
208. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):263-7.
209. Delhorme J-B, Dupont-Kazma L, Addeo P, Lefebvre F, Triki E, Romain B, et al. Peritoneal carcinomatosis with synchronous liver metastases from colorectal cancer: Who will benefit from complete cytoreductive surgery? *Int J Surg Lond Engl*. 2016;25:98-105.
210. Lorimier G, Linot B, Paillocher N, Dupoirion D, Verri le V, Wernert R, et al. Curative cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis and synchronous resectable liver metastases arising from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):150-8.
211. Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol*. 2011;103(8):796-800.
212. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(9):1036-48.
213. J nsson K, Gr ndahl G, Sal  M, Tingstedt B, Andersson R. Repeated Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comparison with Primary Liver Resections concerning Perioperative and Long-Term Outcome. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:568214.
214. Elias D, Lasser P, Hoang JM, Leclere J, Debaene B, Bognel C, et al. Repeat hepatectomy for cancer. *Br J Surg*. 1993;80(12):1557-62.
215. Lee H, Choi SH, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, et al. Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2124-30.
216. Butte JM, G nen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2761-71.

217. Hallet J, Cunha AS, Adam R, Goéré D, Azoulay D, Mabrut J-Y, et al. Outcomes of Rehepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Contemporary Multi-Institutional Analysis from the French Surgical Association Database. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):894-903.
218. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg*. 2007;205(5):676-83.
219. LiverMetSurvey Sanofi-Aventis [Internet]. [citado 5 de abril de 2017]. Available from: <http://www.livermetsurvey.org/> [Semestrial statistics 31\_12\_2015.pdf].
220. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008;247(2):282-7.



